

# Version française de la liste des peptides de John White (JW) pour les applications logicielles avec l'appareillage Spooky<sup>2</sup>.

Version complète à télécharger sur le site de l'auteur  
[www.jpdv51.fr](http://www.jpdv51.fr)

Traduction réalisée par un utilisateur des peptides qui n'engage que lui et Google translate sur une finalisation de 150 pages A4 pour la présentation de plus de 460 items traduits et parfois complétés avec des précisions apportées uniquement à la description de la pathologie ciblée. Liste classée selon l'ordre alpha des désignations US (écrites en bleu) telles qu'elles se présentent dans la présélection du logiciel Spooky<sup>2</sup>

**IMPORTANT :** Il s'agit ici d'un guide pour un système expérimental de soutien de la santé corporelle et du bien-être psychologique qui ne vous dispense aucunement d'être suivi médicalement et de poursuivre fidèlement les prescriptions que les professionnels de la santé vous conseillent.

## 1/ Production d'ATP (stimulation) (ATP production)

L'adénosine triphosphate (ATP) est un nucléotide présent dans toutes les formes de vie. Il est essentiel pour le stockage et le transfert d'énergie chimique nécessaire aux processus cellulaires, tels que les réactions métaboliques, la division cellulaire, la locomotion et le transport actif à travers les membranes biologiques.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour stimuler la production d'ATP, notamment la protection mitochondriale, l'homéostasie métabolique, la modulation des récepteurs, la régulation du VDAC (canal anionique voltage-dépendant), l'amélioration de la bioénergétique et l'apport mitochondrial.

Il est important de noter que bien que l'ATP soit omniprésente dans les cellules, sa capacité de stockage est limitée. Par conséquent, les cellules doivent constamment renouveler leur approvisionnement en ATP pour répondre aux demandes énergétiques croissantes, notamment lors d'activités telles que la contraction musculaire ou la synthèse des protéines.

Le cycle de Krebs aide à produire ces petites batteries d'énergie, qui, à leur tour, alimentent la production d'ATP. C'est un peu comme une série de réactions chimiques qui transforment nos aliments en carburant pour que nos cellules puissent fonctionner correctement.

Les 8 premiers peptides de la liste JW ont été validés dans le monde réel dans le cadre d'études sur les mitochondries et l'énergie, tandis que les peptides 9 à 12 sont conçus pour compléter les axes antioxydants, de stabilité et de ciblage, comme prévu.

## 2/ Douleurs musculaires et tendineuses (DMT) (Aching muscles & tendons)

Les douleurs musculaires et tendineuses, communément appelées *myalgie et tendinopathie*, se caractérisent par une douleur persistante, une raideur et une gêne au niveau des tissus musculaires et tendineux, souvent résultant d'une utilisation excessive, d'une blessure, d'une inflammation, d'une dégénérescence ou d'un stress mécanique. Justification mécanistique : les polypeptides proposés agissent sur des axes thérapeutiques clés, notamment les voies anti-inflammatoires pour réduire le

gonflement et la douleur, les mécanismes régénératifs pour favoriser la réparation des tissus et la prolifération cellulaire, la modulation de la douleur pour soulager l'inconfort, l'amélioration vasculaire pour améliorer la circulation sanguine et le métabolisme, et le renforcement pour augmenter la raideur des tendons et l'équilibre musculaire. Des polypeptides conçus sont inclus pour compléter la couverture d'axes spécifiques tels que le soutien vasculaire avancé et le soulagement ciblé de la douleur, garantissant ainsi un potentiel de traitement complet.

### **3/ Reflux acide (Acid reflux)**

Le reflux acide, ou *reflux gastro-œsophagien*, se caractérise par une régurgitation excessive d'acide gastrique dans l'œsophage, entraînant une érosion de la muqueuse, une inflammation, des dommages oxydatifs, un dysfonctionnement de la barrière, des déséquilibres microbiens potentiels et une altération du transport ionique. Les peptides sont conçus pour traiter collectivement ces problèmes en ciblant la signalisation anti-inflammatoire afin de supprimer les cascades de cytokines, en renforçant l'intégrité de la barrière muqueuse grâce à la stabilisation des jonctions serrées, en détoxifiant le stress oxydatif par le piégeage des ROS (Reactive Oxygen Species and oxidative stress), en modulant les canaux ioniques pour réduire la sécrétion d'acide, en interagissant avec le microbiome pour favoriser la flore bénéfique et en fournissant un soutien anti-apoptotique pour protéger les cellules œsophagiennes de la mort induite par l'acide.

### **4/ Urine acide (Acidic urine)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'urine acide, notamment les effets natriurétiques pour favoriser le débit urinaire et l'alcalinisation, les actions antimicrobiennes pour prévenir les infections, la régulation de l'équilibre électrolytique rénal, l'inhibition de la formation de cristaux, les propriétés anti-inflammatoires pour réduire l'irritation des voies urinaires et la protection rénale. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur l'urine et les reins, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture dans les axes antioxydants et régénératifs, comme indiqué.

### **5/ Acné (Acne)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'acné, notamment l'activité antimicrobienne pour lutter contre *Cutibacterium acnes*, les effets anti-inflammatoires pour réduire les rougeurs et les gonflements, la régulation du sébum pour diminuer la production de sébum et la cicatrisation des cicatrices pour améliorer la texture de la peau. Les peptides conçus sont signalés et fournissent des compléments conceptuels pour les axes antioxydants et antimétastatiques, bien qu'ils ne soient pas directement applicables.

### **6/ Actinomycoses (Actinomyces)**

Les infections à Actinomycoses impliquent des mécanismes tels que l'adhésion bactérienne et la formation de biofilm, le développement d'abcès, l'inflammation et l'invasion des tissus buccaux, thoraciques ou abdominaux. Les cibles biologiques comprennent les membranes cellulaires bactériennes, les couches de peptidoglycane et les récepteurs immunitaires pour la modulation. Les peptides proposés ciblent principalement ces éléments par la perméabilisation membranaire, la perturbation du biofilm, l'action bactéricide directe et les effets anti-inflammatoires. Les 10 peptides ont tous été validés dans le monde réel (à partir de la littérature, d'études précliniques ou d'articles

PMC), couvrant ainsi la pathologie de manière exhaustive. Leurs modes d'action comprennent la perturbation amphipathique des hélices {alpha} pour une destruction à large spectre, la liaison cationique aux surfaces bactériennes chargées négativement et la synergie avec les défenses de l'hôte. Considérations physicochimiques : la plupart sont cationiques et possèdent des structures hélicoïdales pour interagir avec les membranes ; les formes amidées améliorent la stabilité ; la pharmacodynamique soutient l'utilisation topique orale ou systémique pour les infections.

## **7/ Addictions (Addictions)**

Les addictions englobent les voies de récompense dérégulées, les déséquilibres neurotransmetteurs, la neuro inflammation chronique, le stress oxydatif, l'apoptose neuronale et l'altération du transport ionique dans le cerveau. Les peptides sont conçus pour cibler collectivement ces éléments en modulant la signalisation dopaminergique et opioïde afin de recalibrer les mécanismes de récompense, en fournissant un soutien neurotrophique pour la réparation et la plasticité neuronales, en supprimant les cascades inflammatoires dans le système nerveux central, en détoxifiant les espèces réactives de l'oxygène pour protéger les neurones, en offrant des effets anti-apoptotiques pour prévenir la perte cellulaire dans les états de dépendance et en influençant les canaux ioniques ou les transporteurs pour normaliser l'équilibre du glutamate ou du GABA.

## **8/ Maladie d'Addison (Addison's disease)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la maladie d'Addison, notamment l'amélioration de la signalisation de l'ACTH pour le remplacement hormonal, la régulation de l'axe HPA, la modulation anti-inflammatoire, l'immunomodulation pour l'auto-immunité et la régénération surrénale. Les peptides conçus sont marqués et complètent la régulation métabolique et la protection antioxydante.

L'ACTH agit comme un chef d'orchestre pour une partie de votre système hormonal. En effet, elle envoie des instructions précises à vos glandes surrénales. Ces glandes, positionnées au-dessus des reins, répondent à ce signal en libérant plusieurs hormones.

## **9/ Adénocarcinome (Adenocarcinoma)**

Adénocarcinome (tumeurs solides d'origine épithéliale, par exemple pulmonaires, colorectales, pancréatiques, prostatiques, gastriques)

L'ensemble des peptides cible les axes thérapeutiques clés pour l'adénocarcinome, notamment la cytotoxicité directe par perturbation membranaire, l'induction de l'apoptose, l'immunomodulation, l'inhibition de l'angiogenèse et la prévention des métastases. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.

## **10/ Équilibre des glandes surrénales (Adrenal Gland Balance)**

L'équilibre des glandes surrénales consiste à maintenir une production hormonale adéquate par le cortex et la médullosurrénale, notamment le cortisol pour le stress et le métabolisme, l'aldostérone pour l'équilibre électrolytique et les catécholamines pour la réponse sympathique. Tout déséquilibre peut entraîner de la fatigue, de l'hypertension ou des troubles hormonaux. Justification mécanistique : les peptides couvrent des axes clés tels que la stimulation du cortisol, la régulation de l'aldostérone

et des catécholamines, la modulation de l'axe HPA, la stéroïdogénèse et le contrôle neuroendocrinien. Les peptides réels sont classés par ordre de priorité en fonction de leurs rôles validés dans la fonction surrénale ; les peptides conçus (11 et 12) complètent la modulation du stress et les effets protecteurs, conceptualisés selon des règles de conception strictes en matière de faisabilité et d'unicité.

Axe hypothalamique pituitaire surrénalien (HPA) : On l'appelle aussi l'axe du stress. Lorsqu'un stress se produit, le cerveau stimule l'hypothalamus qui sécrète le CRH (corticotropin releasing hormon) qui stimule l'hypophyse ou glande pituitaire, qui, à son tour, active la production par les corticosurrénales de glucocorticoïdes, principalement de cortisol, que l'on appelle aussi l'hormone du stress.

### **11/ Taches de vieillesse/taches hépatiques (Age Liver Spots)**

Les taches de vieillesse, également appelées taches hépatiques, sont des macules hyperpigmentées bénignes résultant d'une exposition chronique aux UV, du stress oxydatif et d'un dépôt accru de mélanine dans l'épiderme. Justification mécanistique : les peptides agissent sur des axes clés, notamment l'inhibition de la tyrosinase pour bloquer la mélanogénèse, l'activité antioxydante pour neutraliser les radicaux libres, les effets anti-inflammatoires pour atténuer les dommages induits par les UV, et la stimulation du collagène et du renouvellement cellulaire pour le rajeunissement de la peau et l'estompage des taches. L'ensemble couvre tous les aspects avec des peptides réels classés par ordre de priorité pour les 10 premiers, en mettant l'accent sur les inhibiteurs de la tyrosinase validés ; complétés par deux peptides conçus (marqués comme « conçus à cela ») pour un soutien antioxydant et extracellulaire amélioré.

### **12/ Déficience de la mémoire liée à l'âge - DMmLA (Age-Associated Memory Impairment - AAMI)**

Déficience de la mémoire liée à l'âge (DMmLA) - ciblant la perte de plasticité synaptique de l'hippocampe, l'hypo-nitrosylation de la CaMKII, la neuroinflammation, la fuite de la BHE, les ROS mitochondriaux et le déclin du soutien neurotrophique.

Axes clés : (1) Signalisation neurotrophique/neuroprotectrice - régulation à la hausse du BDNF-TrkB, du CREB et de l'Arc ; (2) Anti-inflammatoire - atténuation du NLRP3 microglial et de l'IL-1{bêta} ; (3) Détoxification du stress oxydatif - piégeage des ROS, préservation du potentiel membranaire mitochondrial ; (4) Fonction barrière - renforcer la claudine-5/12 de la BHE, réduire la fuite hippocampique ; (5) Modulation des canaux ioniques - restaurer la S-nitrosylation de la CaMKII pour le maintien de la LTP ; (6) Protéostasie / autophagie - améliorer l'élimination des protéines synaptiques mal repliées ; (7) Interférence des modificateurs épigénétiques - inhiber l'HDAC2 pour déréprimer les gènes de la mémoire. Les peptides ont été construits avec des boucles qui imitent la boucle {bêta} du BDNF, des patchs cationiques pour l'ancrage à la membrane microgliale, des poignées redox Sec/Tyr et du Thr glycomimétique pour la réparation du glycocalyx de la BHE.

### **13/ Régénération oculaire liée à l'âge (Age-related Eye Regeneration)**

Régénération oculaire liée à l'âge (perte de cellules rétiniennes, atrophie géographique, déplétion des photorécepteurs/RPE, inflammation chronique de faible intensité, stress oxydatif, défaillance mitochondriale, remodelage de la MEC, altération de l'angiogénèse, fuite de la barrière)

1. « Soutien anti-apoptotique et stabilité mitochondriale » - Sauvegarde des RPE/photorécepteurs résiduels du stress oxydatif et mitochondrial.
2. « Pro-apoptotique/anti-prolifératif » - Éliminer de manière sélective l'EPR sénescence et les cicatrices gliales qui perpétuent l'inflammation.
3. « Action anti-inflammatoire » - Supprimer le complément C3/C5a, le NF- $\kappa$ B microglial et l'inflammasome NLRP3.
4. « Détoxification du stress oxydatif » - Élimine les ROS/RNS et régule à la hausse l'axe Nrf2/HO-1.
5. « Remodelage de la MEC / restriction de la fibrose » - Inhibe le dépôt excessif de collagène I/IV et favorise le renouvellement physiologique de la membrane de Bruch.
6. « Modulation de l'angiogenèse » - Fournit un biais VEGF-A165b contrôlé pour stabiliser le système vasculaire choroïdien sans néovascularisation pathologique.
7. « Fonction barrière / intégrité muqueuse » - Renforce la barrière hémato-rétinienne externe via la stabilisation de la claudine-5 et de la ZO-1.
8. « Signalisation neurotrophique » - Libération de motifs de type BDNF/NGF soutenus pour stimuler la plasticité synaptique et la germination axonale.
9. « Modulation de la protéostasie / autophagie » - Améliorer le flux LC3-II/LAMP1 pour éliminer la lipofuscine et les agrégats protéiques.
10. « Modulation de la sénescence » - Cibler le RPE sénescence p16<sup>INK4a</sup>-positif pour le nettoyer (sénolytique) tout en épargnant les cellules saines.

#### 14/ Ageusie (Ageusia)

L'ageusie est la perte du sens du goût, généralement causée par des infections virales, une carence en zinc, une chimiothérapie, des lésions neurologiques ou une inflammation affectant les papilles gustatives et les nerfs. Justification mécanistique : les peptides ciblent des axes clés, notamment la modulation des récepteurs gustatifs pour améliorer la transduction du signal, la neuroprotection pour protéger les nerfs gustatifs, les actions anti-inflammatoires pour soulager le gonflement des tissus gustatifs, la modulation du zinc pour corriger les carences affectant le goût et les mécanismes régénératifs pour restaurer l'intégrité des papilles gustatives ; les trois premiers peptides sont réels et ont des rôles documentés dans la perception gustative et la neuroprotection, tandis que les peptides 4 à 12 sont conçus pour traiter de manière exhaustive tous les axes.

#### 15/ Hypersensibilité allergique (Allergic hypersensitivity)

Hypersensibilité allergique (allergie de type I médiée par les IgE) comprenant la dégranulation des mastocytes, une immunité à dominance Th2, une perméabilité de la barrière et une propagation inflammatoire.

Axes clés : (i) Modulation immunitaire - rééquilibrer Th1/Th2/Treg, supprimer le changement de classe IgE ; (ii) Action anti-inflammatoire - bloquer l'histamine, les leucotriènes, les cascades de cytokines ; (iii) Fonction barrière - resserrer les jonctions épithéliales/endothéliales ; (iv) Interaction avec le microbiome - limiter la prolifération des pathobiontes qui amplifient les réponses IgE ; (v) Détoxification du stress oxydatif - neutraliser les ROS libérés par les éosinophiles/mastocytes activés ; (vi) Stabilisation des mastocytes - empêcher la dégranulation via l'interférence des canaux calciques ou du Fc $\epsilon$ RI. L'ensemble de peptides agit collectivement sur chaque axe grâce à des structures distinctes : antimicrobien/cytokine mimétique amphipathique  $\alpha$ -hélicoïdal, fragment antagoniste du récepteur  $\beta$ -hairpin IL-4/IL-5, stabilisateur de mastocytes riche en virages, motif cationique scellant la barrière, modulateur épigénétique histone mimétique et  $\beta$ -feuille cyclique piégeant les ROS (Reactive Oxygen Species and oxidative stress)

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes.

## **16/ Rhinite allergique (rhume des foins) - Allergic Rhinitis (Hay fever)**

Ces peptides traitent principalement la rhinite allergique en réduisant l'inflammation nasale grâce à l'inhibition des cytokines, en modulant les réponses immunitaires allergiques et la dégranulation des mastocytes, en favorisant la réparation des muqueuses et l'intégrité de la barrière, en offrant une protection antimicrobienne pour prévenir les infections secondaires, en offrant des effets antioxydants contre le stress oxydatif et en soulageant les symptômes tels que la congestion, les éternuements et les démangeaisons via la signalisation des neuropeptides. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique et clinique, et leur faisabilité est élevée en raison de leur présence naturelle, de leur stabilité dans l'environnement nasal et de leur potentiel d'administration intranasale ; les considérations à prendre en compte comprennent la solubilité dépendante du pH et l'absorption systémique minimale.

## **17/ Allergie (chat) - Allergy (cat)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'allergie aux chats, notamment la désensibilisation spécifique aux allergènes grâce à des épitopes de cellules T dérivés de Fel d 1, la modulation anti-inflammatoire et la réparation tissulaire afin d'atténuer les symptômes et de favoriser la tolérance. Les peptides conçus sont marqués et complètent d'autres mécanismes immunomodulateurs et antioxydants.

## **18/ Alopecie localisée ou circulaire (Alopecia areata)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'alopecie, notamment l'immunomodulation pour supprimer l'attaque auto-immune des follicules pileux, l'anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation, la promotion de la croissance des cheveux pour stimuler la phase anagène, la régénération tissulaire pour favoriser la réparation des follicules et l'antioxydant pour lutter contre le stress oxydatif. Les peptides conçus sont signalés et fournissent des compléments conceptuels pour des mécanismes supplémentaires de restauration de la barrière et de désensibilisation. (Voir aussi N°210/)

## **19/ Syndrome alpha-gal (SAG) - Alpha-Gal Syndrome (AGS)**

Le syndrome de l'alpha-Gal (SAG) récemment identifié, aussi appelé allergie à la viande rouge, allergie à la viande par morsure de tiques ou allergie de l'alpha-Gal, est un type de réaction allergique grave potentiellement mortelle à la viande rouge et à d'autres produits fabriqués à partir de mammifères. La stratégie thérapeutique pour le syndrome alpha-gal (SAGS) s'articule autour de cinq axes principaux : neutraliser les anticorps IgE circulants spécifiques de l'épitope  $\alpha$ -Gal afin d'empêcher la dégranulation des mastocytes, stabiliser les cellules effectrices (basophiles et mastocytes) afin d'atténuer la cascade allergique, renforcer l'intégrité de la barrière intestinale afin de limiter l'absorption systémique des glycanes d'origine mammifère, moduler l'environnement immunitaire induit par les piqûres de tiques à l'aide d'analogues de protéines salivaires et favoriser la tolérance immunitaire systémique par l'induction de cellules T régulatrices. Les peptides utilisés dans la pratique comprennent des séquences réparatrices de l'intestin telles que le BPC-157 et le Larazotide, des immunomodulateurs dérivés de tiques tels que les fragments de Sialostatin L2, et des

fragments réactifs à l'IgE provenant de la thyroglobuline bovine. Les peptides conçus (marqués) complètent ces derniers en fournissant des mécanismes leurres ciblés pour la liaison de l'IgE et l'inhibition de la signalisation intracellulaire.

## **20/ La maladie d'Alzheimer (Alzheimer's disease)**

Les peptides ciblent les mécanismes clés de la maladie d'Alzheimer, tels que la neuroprotection contre les lésions neuronales, la réduction de l'agrégation de la bêta-amyloïde et de l'hyperphosphorylation de la protéine tau, l'atténuation de la neuroinflammation, la promotion de la neurogenèse et de la plasticité synaptique, le renforcement des défenses antioxydantes, l'amélioration de la transmission cholinergique et le soutien à la santé vasculaire cérébrale.

## **21/ Plaque amyloïde (Amyloid plaque)**

La plaque amyloïde est l'accumulation de protéines bêta-amyloïdes dans le cerveau, une caractéristique de la maladie d'Alzheimer, qui entraîne des lésions neuronales et un déclin cognitif. Justification mécanistique : les peptides agissent sur plusieurs axes thérapeutiques, notamment l'inhibition de la production amyloïde, la promotion de la clairance amyloïde, l'anti-agrégation, la neuroprotection, l'anti-inflammation, l'immunomodulation, les effets antioxydants et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique. Les 5 premiers sont des peptides réels validés dans des études pour ces effets. Les 7 derniers sont des peptides conçus pour améliorer la couverture des axes restants (marqués comme spécifiquement conçus).

## **22/ Sclérose latérale amyotrophique (SLA) – Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la SLA, notamment la neuroprotection pour préserver les motoneurones, l'anti-inflammatoire pour réduire la neuroinflammation, la protection mitochondriale pour lutter contre le stress oxydatif, l'inhibition de l'agrégation des protéines pour traiter les caractéristiques pathologiques, l'amélioration de la survie des motoneurones et la régénération tissulaire pour favoriser la récupération fonctionnelle. Les peptides conçus sont signalés et fournissent des compléments conceptuels pour des mécanismes antifibrotiques et immunomodulateurs supplémentaires.

## **23/ Anémie (Anaemia)**

Les axes thérapeutiques pour l'anémie comprennent la stimulation de l'érythropoïèse, la régulation du métabolisme du fer, la réduction de l'inflammation, la modulation immunitaire, la régénération tissulaire, la protection antimicrobienne et la modulation de la douleur. Les peptides proposés répondent à ces besoins en imitant l'EPO pour stimuler la production de globules rouges, en chélatant le fer pour améliorer son absorption, en se liant à l'hepcidine pour réduire son activité, en modulant les réponses immunitaires, en favorisant la guérison, en fournissant des effets antimicrobiens et en soulageant l'inconfort associé. Les peptides 9 et 10 ont été spécifiquement conçus.

## **24/ Fissures anales (Anal fissures)**

Les fissures anales sont des déchirures de la muqueuse anale, souvent dues à un traumatisme, une hypertonie du sphincter, une inflammation et une cicatrisation difficile. Quelquefois, il s'agit d'une simple gêne accompagnée de démangeaisons anales ; dans d'autres cas, la douleur est très importante. Elle donne l'impression d'une véritable déchirure lors du passage de chaque selle, et fait appréhender le moment d'aller aux toilettes.

## **25/ Andropause (Andropause)**

L'andropause, également connue sous le nom d'hypogonadisme tardif, se caractérise par une baisse progressive du taux de testostérone chez les hommes vieillissants, entraînant des symptômes tels que fatigue, baisse de la libido, dysfonction érectile, troubles de l'humeur, perte musculaire et problèmes métaboliques comme la résistance à l'insuline. Justification mécanistique : les peptides ciblent plusieurs axes, notamment la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique pour stimuler la testostérone endogène, l'amélioration de l'excitation et de la fonction sexuelles via les voies de la mélanocortine, la promotion de la libération de l'hormone de croissance pour des effets métaboliques et anaboliques, la modulation immunitaire et la régénération tissulaire pour contrer le déclin lié à l'âge, et la régulation métabolique pour améliorer la sensibilité à l'insuline et la composition corporelle. Les peptides réels sont classés par ordre de priorité à partir d'études validées sur l'hypogonadisme, la dysfonction érectile, le déficit en hormone de croissance et les changements immunitaires liés au vieillissement. Les peptides conçus sont signalés et complètent la couverture des mécanismes antioxydants et neuroprotecteurs afin de garantir une prise en charge complète des aspects de l'andropause.

## **26/ Détoxification anesthésique (Anesthesia Detoxification)**

La détoxification anesthésique consiste à éliminer les agents anesthésiques de l'organisme et à traiter les effets secondaires tels que la sédation prolongée, les troubles cognitifs, les nausées, le stress oxydatif et la charge hépatique potentielle après l'anesthésie. Le mécanisme d'action repose sur des peptides qui favorisent l'éveil, améliorent les voies de détoxification, assurent une neuroprotection, modulent la douleur et les effets des opioïdes, réduisent l'inflammation et offrent un soutien antioxydant afin de faciliter une récupération plus rapide et d'atténuer les complications. Les peptides conçus à cet effet sont signalés lorsqu'ils sont utilisés pour compléter des axes tels que l'amélioration de l'élimination et la restauration cognitive.

## **27/ Anévrisme (Aneurysm)**

Ces peptides traitent principalement les anévrismes en protégeant contre la dilatation et la rupture des vaisseaux grâce à la modulation du tonus vasculaire et de l'intégrité de la matrice, en réduisant l'inflammation et le stress oxydatif, en favorisant la réparation endothéliale et l'angiogenèse, en inhibant le remodelage pathologique et en fournissant des effets immunomodulateurs pour atténuer les contributions auto-immunes. L'apéline et les analogues du GLP-1 protègent contre la progression de l'anévrisme aortique, le peptide Ang II sert d'antigène pour la vaccination afin de prévenir la croissance, le BPC-157 et la thymosine bêta-4 facilitent la réparation et la régénération, le VIP régule la fonction vasculaire, le LL-37 et l'alpha-MSH exercent des actions anti-inflammatoires, la thymosine alpha-1 équilibre l'immunité ; le peptide conçu [10] complète l'activité anti-remodelage ciblée. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique et clinique, avec une faisabilité élevée en raison de leur biocompatibilité, de leur stabilité et de leur potentiel d'administration systémique ou locale ; les considérations incluent la biodisponibilité et la surveillance des effets hémodynamiques.

## **28/ Angine de poitrine (Angina)**

Peptides ciblant la vasodilatation (par exemple, VIP, ANP, BNP, Apelin-13), la cardioprotection (par exemple, Humanin, Hexarelin, GLP-1), l'anti-inflammatoire (par exemple, Ac2-26, Obestatin) et l'angiogénèse/la cicatrisation (par exemple, BPC-157) pour soulager les symptômes de l'angine de poitrine en améliorant la circulation sanguine, en réduisant l'inflammation et en protégeant les tissus cardiaques.

## **29/ Angiomes (Angiomas)**

Les angiomes sont des tumeurs bénignes ou des malformations constituées de vaisseaux sanguins dilatés, se présentant généralement sous forme d'angiomes cerise, d'angiomes arachnéens, d'hémangiomes infantiles ou d'angiomes caverneux. Ils sont généralement inoffensifs, mais peuvent causer des problèmes esthétiques, des saignements ou des complications à certains endroits, comme le cerveau ou le foie. Justification mécanistique : les stratégies thérapeutiques ciblent des axes physiopathologiques clés, notamment l'inhibition de l'angiogénèse (via les voies HIF-1{alpha}/VEGF-A pour supprimer la formation de nouveaux vaisseaux), la modulation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) (pour réguler à la baisse les composants pro-angiogéniques), la régulation de la glycolyse (via ALKBH5/LDHA pour inhiber le soutien métabolique des cellules tumorales), les voies médiées par les miARN (par exemple, miR-206/VEGFA et miR-411-5p/TPD52 pour contrôler la prolifération et la migration), la signalisation LIN28B/let-7 (pour favoriser l'involution des hémangiomes), la régulation KLF4 (pour empêcher le développement et la progression des angiomes caverneux) et le contrôle de la prolifération vasculaire (pour limiter la croissance endothéliale). Les polypeptides fournissent une justification scientifique grâce à leurs effets anti-angiogéniques validés, leur faisabilité dans l'administration des peptides (par exemple, stabilité, biodisponibilité), leurs modes d'action (par exemple, liaison aux récepteurs, inhibition enzymatique) et leurs considérations physicochimiques (par exemple, solubilité, charge). Les polypeptides conçus sont identifiés et conceptualisés pour traiter des axes spécifiques avec une grande spécificité et des effets hors cible minimaux.

## **30/ Spondylarthrite ankylosante (Ankylosing spondylitis)**

La spondylarthrite ankylosante se caractérise par une inflammation chronique, un dérèglement immunitaire, une enthésite et une formation osseuse anormale. Les axes thérapeutiques comprennent les effets anti-inflammatoires, l'inhibition de la voie IL-17, l'immunomodulation de l'équilibre Th17/Treg, la promotion d'un repliement correct de HLA-B27 afin de réduire le stress ER, la réparation et la régénération tissulaires, ainsi que les actions anti-inflammatoires médiées par les neuropeptides.

## **31/ Abscess ano-rectal (Anorectal abscess)**

Les peptides proposés ciblent les axes thérapeutiques clés dans le traitement des abcès ano-rectaux, notamment l'activité antimicrobienne, les effets anti-inflammatoires, l'immuno-modulation, la réparation tissulaire, la protection endothéliale et les propriétés antioxydantes. Les 10 premiers

peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour améliorer la couverture antioxydante et anti-biofilm.

### **32/ Anorexie mentale (Anorexia nervosa)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'anorexie mentale, notamment la stimulation de l'appétit via la signalisation de la ghréline, la modulation de la satiété via les voies PYY et GLP-1, la régulation de l'humeur avec le NPY et la bêta-endorphine, les effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires avec l'alpha-MSH et le VIP, l'équilibre hormonal à l'aide de l'orexine et du CCK, et le métabolisme énergétique avec l'ACBP. Les peptides conçus sont marqués et complètent les mécanismes régénératifs et anti-compulsifs supplémentaires.

### **33/ Anosmie (Anosmia)**

L'anosmie est la perte de l'odorat, souvent causée par des infections virales, des inflammations, des traumatismes ou des troubles neurologiques affectant l'épithélium olfactif ou les voies olfactives. Justification mécanistique : les peptides agissent sur plusieurs axes thérapeutiques, notamment la neuroprotection (par exemple, contre les lésions neuronales), l'anti-inflammation (par exemple, réduction du gonflement nasal), la régénération (par exemple, réparation des neurones olfactifs), anti-oxydation (par exemple, atténuation des dommages oxydatifs), immuno-modulation (par exemple, équilibrage des réponses immunitaires), mobilisation des cellules souches (par exemple, amélioration des processus de réparation), antiviral (si post-viral) et amélioration de l'administration nasale. Les 5 premiers sont des peptides réels validés dans des études pour ces effets. Les 7 derniers sont des peptides conçus pour améliorer la couverture de tous les axes (signalés comme spécifiquement conçus).

### **34/ Anosognosie (Anosognosia)**

L'anosognosie est un trouble neurologique caractérisé par un manque de perception ou de conscience de ses propres déficits ou de sa propre maladie, couramment observé dans des affections telles que les accidents vasculaires cérébraux, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et les traumatismes crâniens. Elle résulte d'une lésion des régions du cerveau impliquées dans l'autosurveillance, telles que le lobe pariétal droit, les lobes frontaux et les réseaux associés, ce qui entraîne une altération de l'intégration des informations sensorielles et cognitives. Justification mécanistique : L'ensemble des polypeptides aborde des axes thérapeutiques clés, notamment la neuroprotection contre les lésions cérébrales, la neuro-restauration et la plasticité, la modulation de la cognition sociale et de la perception, l'amélioration cognitive via les voies GLP-1, la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation, la promotion de la neurogenèse et l'amélioration de la conscience de soi et de la représentation corporelle. Les polypeptides réels sont classés par ordre de priorité en fonction de leur utilisation établie dans le traitement des affections sous-jacentes qui contribuent à l'anosognosie, sur la base de la littérature provenant des revues PubMed et NIH. Les polypeptides conçus sont signalés et utilisés pour compléter la couverture d'axes tels que la modulation vestibulaire et l'amélioration de l'autosurveillance, afin de garantir une prise en charge complète des aspects de la maladie. Les polypeptides conçus sont conceptuels, leur justification scientifique repose sur les mécanismes connus des peptides, leur faisabilité est vérifiée en termes de stabilité et de biodisponibilité, leurs modes d'action ciblent des voies spécifiques et des considérations physicochimiques telles que la solubilité et la perméabilité membranaire sont prises en compte.

### **35/ Anti vieillissement (Anti-aging)**

Rajeunissement des systèmes cognitif, cardiovasculaire, musculosquelettique et immunitaire grâce à une neurogenèse, une angiogenèse et une activité des cellules souches améliorées, ainsi qu'à une réduction de l'inflammation et de la sénescence cellulaire. Données :

<https://academic.oup.com/database/article/doi/10.1093/database/baae016/7627161>

Le vieillissement est un phénomène naturel que la plupart des organismes vivants subissent. Avec l'âge, ils subissent inévitablement diverses modifications comportementales, physiologiques, métaboliques et structurelles, signes du vieillissement. Ces modifications peuvent se manifester de différentes manières, notamment par une perte de masse musculaire, une altération des réactions immunitaires, une diminution de l'élasticité cutanée et l'apparition de ridules et de rides. De plus, avec l'âge, les individus deviennent plus vulnérables à diverses maladies et complications de santé. Par conséquent, l'expression « bien vieillir » désigne la capacité d'une personne à éviter et à atténuer efficacement les manifestations des vulnérabilités et des difficultés liées à l'âge.

### **36/ Antibactérien (général) (Antibacterial)**

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés pour une activité antibactérienne générale, notamment la perturbation membranaire, la formation de pores, l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire, l'immuno-modulation et les mécanismes de ciblage intracellulaire. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.

### **37/ Antifongique (général) (Antifungal)**

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés pour une activité antifongique générale, notamment la perturbation membranaire, la formation de pores, le ciblage intracellulaire, l'immuno-modulation et l'interférence avec la paroi cellulaire. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.

### **38/ Antiparasitique (Général) (Antiparasitic)**

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés pour une activité antiparasitique générale, notamment la perturbation membranaire, la formation de pores, le ciblage intracellulaire, l'immuno-modulation et l'interférence avec la paroi cellulaire. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.

### **39/ Antisénescence (élimination des cellules zombies) (Antisenescent)**

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés de l'antisénescence, notamment l'activité sénolytique, l'inhibition de HMGB1 pour prévenir la propagation de la sénescence, les effets anti-inflammatoires, la protection antioxydante, la réparation tissulaire, l'activation de la télomérase, l'immunomodulation et la neuroprotection. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.

### **40/ Antiviral (général) (Antiviral)**

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés pour une activité antivirale générale, notamment la perturbation membranaire, l'inhibition de l'entrée et de la fusion virales, l'immunomodulation et les effets antimicrobiens directs avec des propriétés antivirales. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.

#### **41/ Sténose aortique (Aortic valve stenosis)**

Les peptides proposés ciblent les axes thérapeutiques clés dans la sténose aortique, notamment les effets anti-inflammatoires, les mécanismes anti-calcification, les propriétés vasodilatatrices, les effets cardioprotecteurs, les actions anti-fibrotiques, les propriétés antioxydantes et la réparation tissulaire. Les 10 premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour améliorer la couverture antioxydante et anti-calcification.

#### **42/ Faible appétit (Appetite low)**

Ces peptides traitent principalement le manque d'appétit en stimulant la signalisation des récepteurs de la ghréline pour augmenter la faim, en activant les voies orexigènes hypothalamiques pour favoriser l'alimentation, en améliorant la motilité et la réparation gastro-intestinales afin d'améliorer l'apport nutritionnel, et en modulant les systèmes neuropeptidiques pour l'équilibre énergétique.

#### **43/ Thrombose artérielle (Arterial thrombosis)**

Les peptides ciblent les mécanismes clés de la thrombose artérielle, tels que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la réduction de la génération de fibrine, la modulation de l'activité de la thrombine et la promotion des effets antithrombotiques par diverses voies.

#### **44/ Artériosclérose (Arteriosclerosis)**

Ces peptides traitent principalement l'artériosclérose en réduisant l'inflammation vasculaire, en favorisant la réparation et l'intégrité endothéliales, en inhibant la formation et la calcification des plaques, en améliorant l'efflux et le transport inverse du cholestérol, en fournissant une protection antioxydante et antifibrotique, et en modulant le métabolisme lipidique. Le BPC-157 et la thymosine bêta-4 facilitent la régénération vasculaire, le VIP exerce des effets vasodilatateurs, le LL-37 offre des actions anti-inflammatoires, le DT-109 supprime les lésions et la calcification, le CREKA cible les plaques pour la délivrance, l'Ac2-26 résout l'inflammation, le 18A et le 4F imitent l'ApoA-I pour réduire la charge plaque, le D-[113-122]apoJ empêche l'agrégation du LDL. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique et clinique, avec une faisabilité élevée en raison de leur biocompatibilité, de leur stabilité et de leur potentiel d'administration systémique ou ciblée ; les considérations incluent la biodisponibilité et l'activité dépendante du pH.

#### **45/ Arthrite/arthrose/ des hanches (coxarthrose) (Arthritis of the hips)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la coxarthrose, notamment des actions anti-inflammatoires pour réduire le gonflement et la douleur articulaires, la promotion de la régénération du cartilage pour la réparation articulaire, l'amélioration du remodelage osseux pour prévenir la

dégénérescence, des effets antioxydants pour atténuer le stress oxydatif, l'amélioration de la lubrification articulaire, la régénération tissulaire pour une guérison globale et la modulation des voies de la douleur. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur l'arthrose et l'arthrite de la hanche, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture des axes antioxydants et régénératifs, comme indiqué.

#### **46/ Asthme (Asthma)**

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés de l'asthme, notamment la bronchodilatation, les effets anti-inflammatoires, l'immunomodulation, la réduction de l'hyperréactivité bronchique et l'inhibition du remodelage bronchique. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.

#### **47/ Astigmatisme (Astigmatism)**

L'astigmatisme est un trouble de la vision qui entraîne une vision floue de loin comme de près. L'astigmatisme est principalement lié à une atteinte de la cornée, qui n'a plus la forme d'une calotte de sphère de courbure régulière. Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'astigmatisme, notamment le remodelage cornéen pour corriger les formes irrégulières, les actions anti-inflammatoires pour réduire l'irritation oculaire, les effets antioxydants pour protéger les tissus oculaires, la cicatrisation épithéliale pour réparer la surface cornéenne, la modulation de la synthèse de collagène pour renforcer la cornée et la régénération tissulaire pour la santé oculaire globale. Les 5 premiers peptides sont issus du monde réel et ont fait l'objet d'études oculaires et cornéennes validées, tandis que les peptides 6 à 12 sont conçus pour compléter la couverture des axes antioxydants et régénératifs, comme indiqué.

#### **48/ Athérosclérose (Atherosclerosis)**

L'athérosclérose est une maladie initialement liée au dépôt de lipides sur la paroi interne des artères, conduisant à la formation de plaques dites d'athérome. Ces plaques attirent différents composants, dont des cellules immunitaires, et entraînent une inflammation.

Les axes thérapeutiques pour l'athérosclérose comprennent des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation vasculaire, des propriétés antioxydantes pour lutter contre le stress oxydatif, une modulation lipidique pour améliorer le traitement du cholestérol, une protection endothéliale pour améliorer la fonction vasculaire, des actions antithrombotiques pour prévenir la coagulation, une stabilisation de la plaque pour éviter la rupture, des effets vasodilatateurs pour améliorer le flux sanguin, des effets natriurétiques pour réguler la pression, une immunomodulation pour équilibrer les réponses immunitaires et une administration ciblée sur les sites lésés. Les peptides proposés dans le monde réel traitent ces problèmes de manière globale grâce à des mécanismes tels que la résolution de l'inflammation, la promotion de l'efflux du cholestérol, la vasodilatation et la liaison spécifique aux composants de la plaque.

#### **49/ Trouble déficitaire de l'attention (TDA) - Attention Deficit Disorder (ADD)**

Le trouble déficitaire de l'attention (TDA) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par une inattention persistante, des difficultés à organiser les tâches, des oublis et une altération des fonctions exécutives, souvent sans hyperactivité marquée, bien qu'il soit généralement classé dans la

catégorie des TDAH de type prédominant inattentif. La physiopathologie englobe des déséquilibres dopaminergiques et noradrénergiques, une hypoactivité du cortex préfrontal, une altération du traitement des récompenses, une dérégulation immunitaire, des perturbations endocriniennes, une hyperactivité de l'adénosine, des altérations métaboliques et des aberrations de la signalisation Wnt induites par le stress. Les axes thérapeutiques comprennent l'amélioration dopaminergique, la modulation noradrénergique, l'inhibition des transporteurs de monoamines, l'agonisme alpha-2 adrénergique, la stabilisation du rythme circadien, le renforcement des fonctions exécutives, l'activation des voies de récompense, l'intervention anti-inflammatoire, l'homéostasie endocrinienne, l'antagonisme de l'adénosine, l'optimisation métabolique et la régulation de la signalisation Wnt. Les polypeptides proposés couvrent ces axes, en donnant la priorité aux exemples concrets lorsqu'ils sont disponibles ; les polypeptides conçus (signalés comme tels) sont des constructions conceptuelles basées sur des mécanismes connus, incorporant des résidus non standard pour une stabilité et une spécificité accrue, avec une justification scientifique de la faisabilité dans le ciblage des aspects du TDA sans détails de synthèse exploitables.

## **50/ Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) - Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)**

Le TDAH est principalement un trouble lié au maintien de l'attention, à la concentration et à la capacité à terminer une activité (persistance). Un enfant affecté peut également être hyperactif et impulsif. Les enfants en âge préscolaire atteints d'un TDAH, peuvent avoir des problèmes de communication et semblent présenter des problèmes d'interaction sociale. À mesure que les enfants s'approchent de l'âge scolaire, ils peuvent sembler inattentifs. Ils peuvent se montrer agités et remuants. Ils peuvent être impulsifs et répondre alors que ce n'est pas leur tour. Plus tard au cours de l'enfance, ces enfants sont en perpétuel mouvement, ils bougent constamment les jambes et les mains, ils parlent impulsivement, oublient les choses facilement et sont désorganisés. Ils ne sont généralement pas agressifs.

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés du TDAH, notamment la modulation de la dopamine et de la noradréline, la neuroprotection, l'amélioration des fonctions cognitives, l'anxiété, l'inflammation et la réduction du stress oxydatif ; les peptides 6 à 10 ont été spécifiquement conçus.

## **51/ Trouble du spectre autistique (TSA) - Autism Spectrum Disorder (ASD)**

Intervention multiaxiale ciblant la neuro-inflammation, le déséquilibre exciteur/inhibiteur, la plasticité synaptique, le dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif, l'intégrité de la barrière intestinale-cérébrale et la modulation du microbiome.

La physiopathologie des TSA implique :

- (1) une neuro-inflammation chronique induite par l'activation microgliale et les cytokines pro-inflammatoires ;
- (2) un déséquilibre exciteur/inhibiteur (E/I) via une suractivité NMDA/AMPA et déficits en GABA ;
- (3) une altération de la plasticité synaptique (voies BDNF, mTOR, CaMKII) ;
- (4) une défaillance énergétique mitochondriale et une surcharge en ROS ;
- (5) une perméabilité épithéliale intestinale et une dysbiose qui amplifient l'inflammation systémique ;
- (6) une dérégulation épigénétique des gènes de réponse au stress.

Les peptides ont été conçus pour :

« traverser la barrière hémato-encéphalique (résidus aromatiques/hydrophobes enrichis, longueur de 6 à 12 acides aminés) ;

« se lier aux récepteurs Siglec ou TLR4 des microglies afin d'atténuer l'inflammation ;  
« moduler l'état de phosphorylation de la sous-unité NR2B du NMDA ;  
« agir comme des boucles mimétiques du BDNF qui activent TrkB ;  
' délivrer des motifs de piégeage des ROS mitochondriaux (zones riches en méthionine) ;  
' renforcer les protéines des jonctions serrées dans l'épithélium intestinal ;  
' séquestrer les LPS ou les molécules de quorum sensing provenant d'espèces intestinales Gram-négatives.

Chaque peptide est linéaire, comporte 5 à 16 résidus, ne présente aucune modification terminale, et les PTM sont choisis uniquement à partir d'une liste blanche et placés selon les règles relatives aux résidus.

Collectivement, l'ensemble couvre tous les axes pertinents pour les TSA : modulation immunitaire, anti-inflammatoire, stabilité mitochondriale, détoxification du stress oxydatif, intégrité de la barrière, interaction avec le microbiome, signalisation neurotrophique, modulation des canaux ioniques et interférence épigénétique.

## **52/ Nécrose avasculaire de la tête fémorale/fémur (ostéonécrose de la hanche) - [Avascular Necrosis of the Femoral Head \(Hip Osteonecrosis\)](#)**

La nécrose avasculaire de la tête fémorale, également connue sous le nom d'ostéonécrose de la hanche, est une affection invalidante caractérisée par la mort du tissu osseux due à une perturbation de l'apport sanguin, entraînant souvent un effondrement de la tête fémorale, des douleurs et, à terme, une arthrite articulaire si elle n'est pas traitée. Justification mécanistique : les polypeptides sélectionnés agissent sur des axes thérapeutiques clés, notamment l'angiogenèse pour restaurer l'apport vasculaire, l'ostéogenèse pour faciliter la réparation osseuse, les effets anti-apoptotiques pour protéger les cellules osseuses, les actions anti-inflammatoires pour atténuer les dommages chroniques, le remodelage osseux pour équilibrer la résorption et la formation, l'activation de PI3K/AKT pour la survie cellulaire et, pour les polypeptides conçus (indiqués ci-dessous), la modulation du métabolisme lipidique pour prévenir les embolies graisseuses et les effets anticoagulants pour réduire le risque de thrombose, assurant ainsi une couverture complète de la physiopathologie de la maladie avec une faisabilité scientifique basée sur des modes d'action établis, une stabilité physicochimique et des considérations de délivrance ciblée.

## **53/ Problèmes dorsaux ([Back problems](#))**

Les problèmes dorsaux impliquent souvent une inflammation, une dégénérescence tissulaire, des douleurs et une altération de la réparation des muscles, des tendons, des ligaments, des disques et des os. Les axes thérapeutiques comprennent les effets anti-inflammatoires, la promotion de la régénération tissulaire, la modulation de la douleur, la neuroprotection, l'angiogenèse, les actions antifibrotiques, les propriétés antioxydantes et le renforcement osseux. Les peptides proposés couvrent ces axes de manière exhaustive. Peptide 1 : BPC-157 ; Peptide 2 : Thymosine bêta-4 ; Peptide 3 : VIP ; Peptide 4 : Calcitonine de saumon ; Peptide 5 : Tériparatide ; Peptide 6 : Link-N ; Peptide 7 : NBD ; Peptide 8 : CHP ; Peptide 9 : KLD-12 ; Peptide 10 : GHK.

## **54/ Escarres (ulcères de décubitus) - [Bed Sores \(Decubitus Ulcer\)](#)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour les escarres, notamment la protection antimicrobienne pour prévenir les infections, les actions anti-inflammatoires pour réduire l'enflure et la douleur, la promotion de l'angiogenèse pour une meilleure irrigation sanguine, la stimulation de la

prolifération et de la migration cellulaires pour une fermeture plus rapide des plaies, l'amélioration de la synthèse de collagène pour renforcer les tissus, les effets antioxydants pour atténuer le stress oxydatif et la régénération globale des tissus pour traiter la nature multiforme des ulcères de décubitus. Les 10 premiers peptides sont issus du monde réel et ont fait l'objet d'études validées sur la cicatrisation des plaies applicables aux escarres, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture dans les axes anti-inflammatoire et régénératif, comme indiqué.

### **55/ Paralyse de Bell (Bell's Palsy)**

La paralysie de Bell est une paralysie faciale périphérique aiguë idiopathique entraînant une faiblesse ou une paralysie faciale unilatérale, souvent associée à une réactivation virale, une inflammation et une compression nerveuse, entraînant des symptômes tels qu'un affaissement de la bouche, une incapacité à fermer les yeux et une altération du goût. Justification mécanistique : Les polypeptides proposés ciblent des axes thérapeutiques tels que l'anti-inflammatoire pour atténuer le gonflement des nerfs, l'antiviral pour inhiber les déclencheurs viraux, la neuroprotection pour préserver la fonction nerveuse, la régénération nerveuse pour faciliter la réparation, la gestion de la douleur pour soulager l'inconfort, la modulation immunitaire pour équilibrer les réponses, l'amélioration de la motilité pour améliorer la coordination musculaire, et des polypeptides conçus pour lutter contre la synkinésie et protéger les yeux afin de traiter les spasmes et les complications. Les polypeptides conçus sont signalés lorsqu'ils sont utilisés pour couvrir tous les axes.

### **56/ Tumeur osseuse bénigne (ostéochondrome) - Benign Bone Tumor (Osteochondroma)**

La tumeur osseuse bénigne (ostéochondrome) se caractérise par une excroissance osseuse recouverte de cartilage provenant de la métaphyse des os longs, souvent due à des mutations EXT1/EXT2 perturbant la biosynthèse de l'héparane sulfate et entraînant une dérégulation des voies de signalisation qui favorisent une ossification endochondrale anormale, pouvant causer des déformations, des douleurs ou des complications. Justification mécanistique : Les polypeptides agissent sur plusieurs axes thérapeutiques, notamment l'inhibition de la signalisation BMP pour freiner l'ossification ectopique, la modulation hedgehog pour contrôler la différenciation des chondrocytes, l'inhibition WNT/{bêta}-caténine pour réguler la croissance osseuse, l'activation de la signalisation rétinolde pour la suppression des tumeurs, la restauration de la voie de l'héparane sulfate, les effets anti-prolifératifs sur les cellules tumorales, la promotion de la régénération via la stimulation ostéogénique pour la cicatrisation post-chirurgicale et l'immunomodulation pour atténuer l'inflammation. Les polypeptides conçus (marqués comme tels) sont conceptuels et comportent des motifs réalisables pour les axes qui ne disposent pas d'options suffisantes dans le monde réel, en tenant compte de la solubilité, de la stabilité et de l'administration ciblée.

### **57/ Syndrome de fasciculation bénigne (BFS) - Benign Fasciculation Syndrome (BFS)**

Ou *syndrome crampes-fasciculations*, est un trouble banal et sans gravité de l'excitabilité neuromusculaire caractérisé par des fasciculations (contractions de fascicules musculaires) qui peuvent survenir de manière occasionnelle ou continue, souvent répétitives. Pouvant concerner n'importe quel muscle strié, elles sont particulièrement fréquentes au niveau des paupières, des bras et des jambes. La langue est parfois affectée. De manière générale, le fait de contracter volontairement le muscle supprime les fasciculations qui reprennent quand le muscle revient au repos. La cause du syndrome de fasciculations bénignes est probablement multifactorielle.

Le BFS se caractérise par des contractions musculaires involontaires persistantes sans dégénérescence progressive des motoneurones. Bien que son étiologie reste mal définie, les principaux axes physiopathologiques comprennent :

- Une hyperexcitabilité des nerfs périphériques (par exemple, dérégulation des canaux sodiques ou potassiques voltage-dépendants)
- Dysfonctionnement de la fidélité du signal de la jonction neuromusculaire (JNM) (par exemple, désensibilisation des récepteurs de l'acétylcholine, altération de la libération des vésicules)
- Neuroinflammation de faible intensité (amorçage microglial, sensibilisation des axones moteurs médiée par les cytokines)
- Inefficacité mitochondriale dans les axones moteurs -> altération de l'homéostasie ionique dépendante de l'ATP
- Stress oxydatif dans les axones distaux (par exemple, peroxydation lipidique des membranes nodales)
- Dysrégulation autonome (par exemple, surstimulation {bêta}-adrénergique amplifiant les fasciculations)
- Altération de la protéostasie dans les terminaisons présynaptiques (par exemple, instabilité du complexe SNARE)

## **58/ Vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB) - Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV)**

Le vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB) est un trouble vestibulaire périphérique courant qui provoque des épisodes récurrents et brefs de vertige déclenchés par des mouvements spécifiques de la tête. Il résulte du déplacement des otocônes dans les canaux semi-circulaires, entraînant un flux endolymphatique anormal et une stimulation cupulaire. Le mécanisme d'action des polypeptides proposés répond à des axes thérapeutiques clés, notamment la modulation mécanique de la fixation des otocônes et de la dynamique de l'endolymphe, la réduction du stress oxydatif via des voies antioxydantes, les effets anti-inflammatoires pour atténuer l'irritation de l'oreille interne, la régulation épigénétique via les voies SIRT1 et miR-34a, le métabolisme calcique pour stabiliser la structure otocônique, la neuroprotection des neurones vestibulaires, l'amélioration de la fonction mitochondriale pour l'énergie cellulaire, modulation de la voie CGRP pour l'équilibre de la signalisation vestibulaire, administration ciblée dans l'oreille interne pour une efficacité localisée et soulagement symptomatique des vertiges ; les polypeptides réels sont sélectionnés en priorité à partir de sources validées dans les troubles vestibulaires ou les troubles de l'oreille interne connexes, complétés par des polypeptides conçus (signalés comme tels) pour une couverture complète, avec une justification scientifique tenant compte des modes d'action tels que l'inhibition des cytokines ou l'élimination des ROS, la faisabilité d'une administration intratympanique ou systémique, et les propriétés physicochimiques telles que la perméabilité et la stabilité membranaires.

## **59/ Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) - Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)**

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés de l'hyperplasie bénigne de la prostate, notamment la réduction de la taille de la prostate, les effets anti-inflammatoires, la réparation des tissus, la relaxation des muscles lisses, l'amélioration métabolique et l'immunomodulation. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.+ -

## **60/ Obstruction biliaire à distance - Biliary Obstruction**

L'obstruction biliaire implique un blocage des voies biliaires, entraînant une altération du flux biliaire, une jaunisse, des lésions hépatiques, une inflammation et une infection potentielle. Justification mécanistique : les peptides sont proposés pour agir sur différents axes, notamment la promotion du flux biliaire (cholérétique), la contraction de la vésicule biliaire, la réduction des sécrétions, les effets anti-inflammatoires, la protection hépatique, la défense antioxydante, le soulagement de la douleur, l'activité antimicrobienne, la prévention de la fibrose et la modulation immunitaire. Les peptides réels sont classés par ordre de priorité à partir de sources de connaissances pré-entraînées telles que PubMed sur les peptides gastro-intestinaux (par exemple, la sécrétine pour la stimulation biliaire, l'octréotide pour le contrôle des sécrétions). Pour les axes ne disposant pas d'options réelles suffisantes (par exemple, antimicrobiens ou antifibrotiques spécifiques), des peptides conçus sont utilisés comme solution de repli, signalés par la mention [Conçu]. Ceux-ci intègrent des motifs tels que des résidus chargés pour améliorer le flux ou de la cystéine pour l'antioxydation, avec des justifications telles que la faisabilité via une administration par injection, de faibles effets secondaires et des actions telles que l'activation enzymatique ou le piégeage des radicaux. Considérations physicochimiques : stabilité dans l'environnement hépatique, MW 400-2200 Da et solubilité dans la bile.

## **61/ Dysfonctionnement de la vision binoculaire (BVD) - Binocular Vision Dysfunction (BVD)**

Ces peptides traitent principalement le BVD en assurant la neuroprotection des voies visuelles et du cortex, en améliorant la plasticité neuronale pour une meilleure intégration binoculaire, en réduisant l'inflammation et le stress oxydatif dans les tissus oculaires, en modulant les symptômes tels que les maux de tête et l'anxiété, et en favorisant la réparation des tissus dans les muscles et les nerfs oculaires. L'elamipretide cible la fonction mitochondriale pour améliorer l'acuité visuelle, l'AXT107 et le risuteganib inhibent les intégrines pour la stabilité vasculaire dans les troubles oculaires, le cortagen et le semax offrent des effets neuroprotecteurs et nootropiques pour le traitement visuel, le selank procure des bienfaits anxiolytiques, la thymosine bêta-4 et le BPC-157 facilitent la régénération et la réparation, le KPV exerce des actions anti-inflammatoires ; ces effets sont étayés par la littérature préclinique et clinique, et leur faisabilité est élevée en raison de leur stabilité, de leur faible immunogénicité et de leur potentiel d'administration topique ou systémique ; les considérations à prendre en compte comprennent la pénétration oculaire et la posologie.

## **62/ Biofilm (Biofilm)**

Un biofilm (film biologique) est un amas de différents micro-organismes qui sont maintenus ensemble et protégés par des substances semblables à de la colle (des glucides). Les substances semblables à de la colle que les micro-organismes sécrètent permettent à ceux-ci de s'attacher à des surfaces. Par exemple : Les infections buccodentaires (carie ou stomatite) impliquent également le développement d'un biofilm qui est, dans ce cas, fréquemment polymicrobien. La colonisation par une première espèce permet alors le développement d'un échafaudage de macromolécules favorisant l'adhérence d'autres espèces...

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le biofilm, notamment l'action antimicrobienne pour tuer les bactéries incrustées, l'inhibition de la détection du quorum pour empêcher la formation, la dispersion du biofilm pour décomposer les structures, la dégradation de la matrice pour perturber les composants extracellulaires, l'anti-adhésion pour inhiber la fixation, la synergie avec les antibiotiques pour une efficacité accrue et la modulation immunitaire pour stimuler la réponse de l'hôte. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études anti-biofilm validées, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture dans les axes de dispersion et de dégradation de la matrice, comme indiqué.

### 63/ Désordre bipolaire (Bipolar disorder)

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le trouble bipolaire, notamment la stabilisation de l'humeur via la signalisation GLP-1, les effets antimaniaques par la modulation NPY et somatostatine, les actions antidépressives avec l'orexine et l'alpha-MSH, la neuroprotection avec les peptides dérivés du VIP et du VGF, et les effets anti-inflammatoires. Les peptides conçus sont marqués et complètent les mécanismes supplémentaires de régulation du rythme circadien et de régénération.

### 64/ Cancer de la vessie (Bladder cancer)

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le cancer de la vessie, notamment la perturbation membranaire et l'induction de l'apoptose par des peptides antimicrobiens, l'administration ciblée et la cytotoxicité avec des conjugués pro-apoptotiques, l'induction de la ferroptose avec des micropeptides, l'immunomodulation avec des peptides mélanocortines et vasoactifs, et la réparation tissulaire. Les peptides conçus sont marqués et complètent les mécanismes antioxydants et antimétastatiques supplémentaires.

### 65/ Sclérose du col vésical (Bladder neck sclerosis)

Sclérose du col vésical (rétrécissement fibrotique et obstruction à la sortie de la vessie)  
L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés pour la sclérose du col vésical, notamment les effets antifibrotiques visant à réduire les tissus cicatriciels, la régénération et la réparation des tissus afin de restaurer une structure normale, les réponses anti-inflammatoires, la relaxation des muscles lisses pour améliorer la fonction de sortie et l'immunomodulation ; les peptides 9-10 sont conçus à cet effet.

### 66/ Circulation sanguine dans les extrémités - Blood Circulation at Extremities

La mauvaise circulation sanguine est un problème répandu, particulièrement au niveau des jambes et des pieds, où le retour veineux se fait plus difficilement.

Une circulation périphérique altérée (par exemple, syndrome de Raynaud, microangiopathie diabétique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) implique : (1) un découplage de l'eNOS et un piégeage du NO ; (2) une hyperréactivité  $\alpha_2$ -adrénergique au froid ; (3) une inflammation périvasculaire (TNF- $\alpha$ /VCAM-1) ; (4) une fibrose médiée par la LOX raidissant les artérols ; (5) des ROS mitochondriaux altérant la fonction  $K^+$ /SERCA ; (6) un déficit angiogénique (faible VEGF, endostatine élevée). Nous ciblons ces six éléments avec : (i) le recouplage eNOS mimétique BH4, (ii) l'antagonisme  $\alpha_2$  sélectif, (iii) la séquestration TNF- $\alpha$ , (iv) l'inhibition LOXL2, (v) l'activation antioxydante/ $K^+$  ciblée sur les mitochondries, (vi) les mimétiques VEGF stabilisés. Les échafaudages comprennent des épingles à cheveux  $\beta$  contraintes, des hélices agrafées, des bloqueurs de fibrose D-énantiomères et des modulateurs redox lipidiques. PTM : (ox), (ph), (me), farnésylation, biotinylation. Modifications terminales : acétylation, amidation, PEG5, fluorescéine. Les 8 peptides sont chimiquement uniques ; le registre cumulatif confirme l'absence totale de chevauchement avec les conditions antérieures. Innovations caractéristiques : {Dap} pour la solubilité hypoxique,  $\beta$ -Ala pour la flexibilité des canaux ioniques, {Cit} pour la réduction de la charge dans l'ischémie acide et fluorescéine-C-term pour le suivi de la rétention tissulaire.

## **67/ Caillots sanguins (Blood clots)**

Ces peptides agissent principalement sur les caillots sanguins en inhibant l'activité de la thrombine et du facteur Xa, en empêchant l'agrégation plaquettaire, en favorisant la fibrinolyse et la réparation vasculaire, en réduisant l'inflammation et le stress oxydatif, et en modulant les réponses immunitaires. Le BPC-157, la thymosine bêta-4, le VIP, le LL-37, l'alpha-MSH, la thymosine alpha-1, la variegine et le peptide TF de souris ont été validés dans la pratique à partir de la littérature préclinique et clinique ; les peptides conçus [9-10] complètent les mécanismes anticoagulants et antiplaquettaires ciblés. Ces approches présentent une grande faisabilité en raison de leur biocompatibilité, de leur solubilité et de leurs options d'administration ; les considérations incluent la stabilité enzymatique et le dosage.

## **68/ Purification et nettoyage du sang (Blood purification & cleansing)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la purification et le nettoyage du sang, notamment la protection antimicrobienne pour éliminer les agents pathogènes, la neutralisation des endotoxines pour se lier au LPS, la liaison des toxines pour les éliminer, les effets antioxydants pour neutraliser les radicaux libres, les actions anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation et la régénération des tissus pour une santé globale. Les 6 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur le sepsis et l'élimination des endotoxines, tandis que les peptides 7 à 12 sont conçus pour compléter la couverture dans les axes antioxydants, anti-inflammatoires et régénératifs, comme indiqué.

## **69/ Oxygénation corporelle (Body Oxygenation)**

L'oxygénation corporelle implique le transport, la distribution et l'utilisation efficaces de l'oxygène dans tout l'organisme afin de soutenir la respiration cellulaire et les fonctions métaboliques. Des troubles dans ce processus peuvent entraîner une hypoxie, contribuant à des affections telles que l'anémie, l'hypertension pulmonaire, l'ischémie et le dysfonctionnement mitochondrial. Justification mécanistique : les peptides agissent sur des axes clés tels que la stimulation de l'érythropoïèse pour augmenter la capacité de transport de l'oxygène, l'amélioration de la déformabilité des érythrocytes pour une meilleure absorption de l'oxygène, la modulation des facteurs inductibles par l'hypoxie pour des réponses adaptatives, la vasodilatation pour améliorer la circulation et la perfusion, la protection antioxydante contre les dommages oxydatifs causés par un faible taux d'oxygène, les effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation liée à l'hypoxie, l'optimisation mitochondriale pour une utilisation efficace de l'oxygène et la pénétration ciblée dans les tissus hypoxiques. Les 10 premiers peptides sont des exemples concrets étayés par la littérature scientifique ; les 2 derniers sont des peptides conçus pour couvrir davantage la modulation de la voie HIF et l'activité antioxydante mitochondriale, garantissant ainsi une couverture thérapeutique complète.

## **70/ Équilibre du pH corporel (Body pH Balance)**

L'équilibre du pH corporel désigne la capacité de l'organisme à maintenir un niveau de pH stable dans le sang et les tissus, généralement autour de 7,4, grâce à des mécanismes respiratoires, rénaux et métaboliques visant à prévenir l'acidose ou l'alcalose. Justification mécanistique : les peptides proposés agissent sur différents axes thérapeutiques, notamment l'excrétion rénale d'acide, la

régulation métabolique, la régulation du bicarbonate et l'équilibre hydrique et électrolytique. Les 10 premiers sont des peptides réels dont le rôle dans ces processus est établi, comme le prouvent les publications scientifiques. Les 2 derniers sont des peptides conçus pour offrir une couverture supplémentaire en matière de modulation directe du pH et d'amélioration du transport ionique.

### **71/ Perte osseuse liée à l'âge - Bone Loss (Age Related)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la perte osseuse liée à l'âge, notamment la promotion de l'activité ostéoblastique pour améliorer la formation osseuse, l'inhibition de l'activité ostéoclastique pour réduire la résorption osseuse, les effets antioxydants pour atténuer le stress oxydatif, les actions anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation, la modulation hormonale pour l'homéostasie calcique et la promotion de la régénération osseuse. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur l'ostéoporose et la santé osseuse, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture des axes antioxydants et régénératifs, comme indiqué.

### **72/ Ramollissement osseux (Bone Softening)**

Les peptides ciblent les mécanismes clés du ramollissement osseux, tels que la promotion de la minéralisation osseuse, l'amélioration de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes, l'inhibition de la résorption osseuse, la stimulation de la formation et de la guérison osseuses, l'amélioration de l'adhérence cellulaire et de la production de matrice, et la modulation de l'inflammation afin de favoriser la régénération et la solidité globales des os.

### **73/ Éperon osseux (ostéophyte) - Bone Spur (Osteophyte)**

L'éperon osseux (ostéophyte) également appelé **maladie ou syndrome de Bastrup** est une affection caractérisée par la formation de projections osseuses le long des bords des os, souvent associée à l'arthrose, résultant d'une inflammation chronique, d'un stress mécanique et d'un remodelage osseux dérégulé, entraînant des douleurs, une raideur et une mobilité réduite. Justification mécanistique : les polypeptides ciblent des axes tels que l'inhibition de l'ossification endochondrale, la modulation de la signalisation BMP/Wnt/Hedgehog, les effets anti-inflammatoires, la chondroprotection, la gestion de la douleur, la stabilisation musculaire et articulaire, l'immunomodulation, l'alignement mécanique, l'influence du microbiote et l'équilibre du remodelage osseux ; les polypeptides conçus (marqués comme tels) couvrent les axes sous-représentés avec des conceptions réalisables tenant compte de la stabilité et de la spécificité. (Voir aussi le suivant)

### **74/ Éperons osseux - (Bone spurs)**

Les éperons osseux, également appelés ostéophytes, sont des excroissances osseuses lisses qui se forment au fil du temps sur les bords des os, souvent en réponse à des lésions articulaires causées par l'arthrose ou d'autres affections, provoquant des douleurs, des raideurs et une mobilité réduite. Justification mécanistique : les peptides proposés agissent sur divers aspects des excroissances osseuses, notamment en réduisant l'inflammation, en favorisant la réparation des tissus, en modulant le remodelage osseux en influençant l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes, et en soulageant la douleur. Les peptides réels sont classés par ordre de priorité en fonction de la

littérature existante sur *la santé osseuse et les affections connexes, les peptides conçus étant signalés comme tels afin de compléter la couverture lorsque cela est nécessaire.* (Voir aussi le précédent)

## **75/ Encéphalopathie spongiforme bovine (Bovine Spongiform Encephalopathy- BSE)**

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), communément appelée maladie de la vache folle, est une encéphalopathie spongiforme transmissible causée par l'accumulation de protéines prions mal repliées (PrP<sup>Sc</sup>) dans le cerveau, entraînant une neurodégénérescence, une spongiose et la mort chez les bovins. Elle présente des risques zoonotiques pour l'homme sous la forme de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement approuvé et la prise en charge se concentre sur la prévention. Justification mécanistique : en raison de l'absence de peptides thérapeutiques suffisants identifiés dans le monde réel par le biais de recherches et de connaissances (aucun peptide validé en usage clinique ou largement documenté pour l'ESB), toutes les propositions sont des peptides conceptuels. Ils ciblent des axes clés, notamment l'inhibition du mauvais repliement et de l'agrégation des prions, la promotion de l'élimination des prions par l'autophagie ou les voies de dégradation, la neuroprotection contre l'apoptose neuronale, la réduction de la neuroinflammation et l'inhibition de la réplication des prions et de leur propagation de cellule à cellule. Les conceptions intègrent des résidus non standard et des PTM pour une stabilité, une spécificité et une biodisponibilité accrues, avec le soutien scientifique des principes de la biologie des prions tels que la perturbation des feuilletés bêta et la modulation des interactions protéine-protéine. La faisabilité est évaluée à l'aide de propriétés physicochimiques telles que la solubilité, la perméabilité membranaire et la faible immunogénicité ; les modes d'action comprennent la liaison directe aux isoformes PrP, la modulation enzymatique ou l'activation des voies de signalisation. L'ensemble assure une couverture complète de tous les axes, certains peptides agissant sur plusieurs axes pour créer une synergie.

## **76/ Bradycardie (Bradycardia)**

La bradycardie est une affection caractérisée par un rythme cardiaque anormalement lent, généralement inférieur à 60 battements par minute, qui peut entraîner des symptômes tels que fatigue, vertiges, évanouissements et, dans les cas graves, arrêt cardiaque. Elle résulte souvent d'un dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire, d'un bloc auriculo-ventriculaire ou de facteurs externes tels que la prise de médicaments ou l'hypothyroïdie.

Justification mécanistique : Les peptides proposés agissent sur des axes thérapeutiques clés, notamment la stimulation sympathique pour augmenter la fréquence cardiaque, la réduction du tonus vagal pour prévenir une bradycardie excessive, l'inhibition des canaux potassiques pour améliorer l'activité du stimulateur cardiaque, la modulation des récepteurs opioïdes pour interrompre les effets parasympathiques, la protection mitochondriale pour améliorer l'énergie des myocytes afin d'obtenir une meilleure conduction, les effets vasodilatateurs conduisant à une tachycardie réflexe et la régulation neurohormonale pour l'homéostasie cardiovasculaire. Les peptides conçus sont complétés par des mécanismes conceptuels pour une modulation supplémentaire des canaux ioniques et des effets anti-apoptotiques dans les cellules cardiaques.

## **77/ Lésions cérébrales (Brain damage)**

Dues au paludisme chronique pour les régions lointaines isolées

Les lésions cérébrales dues au paludisme chronique entraînent des troubles neurologiques persistants liés au paludisme cérébral, notamment une neuroinflammation, une apoptose neuronale,

un stress oxydatif et une perturbation de la barrière hémato-encéphalique causée par une infection à Plasmodium. Justification mécanistique : les peptides peuvent assurer une neuroprotection en modulant l'inflammation, en empêchant l'adhérence des parasites, en renforçant les défenses antioxydantes, en favorisant la réparation neuronale et en inhibant directement la croissance des parasites afin d'atténuer les effets chroniques. Les 10 premiers peptides sont des exemples concrets ; les peptides 11 et 12 sont des peptides de synthèse.

## **78/ Lésions cérébrales (traumatiques, chroniques) - Brain Damage (Trauma, Chronic)**

Les lésions cérébrales dues à un traumatisme chronique, comme dans le cas de l'encéphalopathie traumatique chronique, résultent de traumatismes crâniens répétés entraînant une neurodégénérescence, une neuroinflammation chronique, un stress oxydatif, un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique et un déclin cognitif. Justification mécanistique : les peptides peuvent offrir une neuroprotection en inhibant l'apoptose et l'excitotoxicité, réduire l'inflammation, favoriser la régénération neuronale et la plasticité synaptique, renforcer les défenses antioxydantes, stabiliser la barrière hémato-encéphalique et améliorer les fonctions cognitives afin de traiter la pathologie multiforme des lésions cérébrales traumatiques chroniques. Les 10 premiers peptides sont des exemples concrets ; les peptides 11 et 12 sont des peptides de synthèse.

## **79/ Brume cérébrale au travail intellectuel - Brain fog refers to a collection of symptoms involving cognitive**

La brume cérébrale désigne un ensemble de symptômes liés à des troubles cognitifs, tels que des difficultés de concentration, des trous de mémoire, une fatigue mentale et une diminution de la clarté de la pensée, souvent associés à des affections telles que le COVID long, le syndrome de fatigue chronique ou la neuroinflammation. Justification mécanistique : les polypeptides ciblent plusieurs axes, notamment la réduction de la neuroinflammation afin d'atténuer le déclin cognitif induit par les cytokines, l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique afin de prévenir l'infiltration neurotoxique, l'amélioration de la fonction mitochondriale afin de réduire le stress oxydatif et d'améliorer le métabolisme énergétique, la modulation auto-immune afin de réguler les réponses immunitaires aberrantes, la régulation de l'axe intestin-cerveau afin d'équilibrer la signalisation neuronale influencée par le microbiote, la neurorégénération pour favoriser la réparation synaptique et l'amélioration cognitive, la fatigue et l'amélioration de l'humeur pour atténuer les facteurs psychologiques, et la régulation virale/immunitaire pour traiter les infections persistantes. Les polypeptides conçus complètent la couverture pour un soutien mitochondrial avancé et une modulation immunitaire ciblée.

## **80/ Cancer du sein (Breast Cancer)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le cancer du sein, notamment la stimulation immunitaire avec les vaccins HER2, l'anti-prolifération avec les peptides antimicrobiens, l'induction de l'apoptose avec les peptides perturbateurs mitochondriaux, le ciblage des tumeurs avec les peptides pénétrants, l'anti-inflammation avec les peptides mélanocortines et la modulation immunitaire avec les peptides thymiques. Les peptides conçus sont signalés et fournissent des compléments conceptuels pour les mécanismes antioxydants et antifibrotiques.

## **81/ Nodules mammaires (Breast nodules)**

Les peptides proposés agissent sur les axes thérapeutiques clés pour les nodules mammaires, notamment la modulation hormonale pour réguler la croissance dépendante des œstrogènes et d'autres hormones, les effets anti-prolifératifs pour inhiber la croissance cellulaire anormale, l'induction de l'apoptose pour favoriser la mort cellulaire programmée dans les cellules aberrantes, les actions anti-angiogéniques pour empêcher le soutien vasculaire des nodules, les propriétés anti-métastatiques pour réduire la propagation, les mécanismes de ciblage pour une administration spécifique et la modulation immunitaire via des vaccins peptidiques pour renforcer l'immunité antitumorale, visant collectivement à réduire la formation, la croissance et la progression potentielle des nodules vers la malignité.

## **82/ Fractures osseuses (Broken Bones)**

Les fractures osseuses, ou fêlures, impliquent une perturbation de l'intégrité osseuse due à un traumatisme, entraînant des douleurs, une inflammation, une mobilité réduite et des risques de retard de consolidation ou de non-consolidation. La stratégie thérapeutique vise à accélérer l'ostéogénèse, à favoriser la formation et la minéralisation du cal osseux, à réduire l'inflammation et le stress oxydatif, à améliorer l'angiogénèse et la synthèse de collagène, et à moduler les voies de la douleur par le biais d'axes tels que la stimulation de l'activité des ostéoblastes, l'inhibition de l'hyperactivité des ostéoclastes, le soutien au remodelage de la matrice extracellulaire et la facilitation de la résolution des hématomes. Les peptides [11] et [12] sont conçus pour améliorer spécifiquement la signalisation des ostéocytes afin d'accélérer la formation d'un pont osseux et imiter les motifs des facteurs de croissance afin d'optimiser la vascularisation du site de fracture, respectivement.

## **83/ Bruxisme (Bruxism)**

Le bruxisme implique des mécanismes clés tels que l'hyperactivité des muscles de la mâchoire, le grincement induit par le stress, l'inflammation et la douleur de l'articulation temporo-mandibulaire, les troubles du sommeil conduisant à des épisodes nocturnes, l'altération de la réparation des tissus due à l'usure chronique et la dérégulation neurologique. Les cibles biologiques comprennent les récepteurs de l'hormone de croissance pour la régulation du tonus musculaire, les voies opioïdes pour la modulation de la douleur, les récepteurs de la mélanocortine pour les effets anti-inflammatoires et les systèmes neuropeptidiques pour le contrôle du stress et du sommeil. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes par le biais de la signalisation régénérative, de la stimulation de la libération de GH, d'actions anti-inflammatoires, d'effets anxiolytiques et de la promotion du sommeil. Les 10 peptides ont tous été validés dans le monde réel (à partir de sources cliniques, précliniques ou bibliographiques telles que les articles PubMed et PMC), couvrant ainsi la pathologie de manière exhaustive sans conceptions théoriques. Leurs modes d'action comprennent l'amélioration de l'activité des cellules souches pour la réparation de l'ATM, la réduction de l'inflammation médiée par les cytokines, le soulagement des douleurs neuropathiques de la mâchoire et l'amélioration de l'architecture du sommeil afin de minimiser le grincement des dents. Considérations physicochimiques : structures linéaires avec amidation dans certaines pour une demi-vie prolongée ; les longueurs courtes favorisent la biodisponibilité ; la pharmacodynamique soutient les voies injectables ou intranasales pour des effets ciblés.

## **84/ Boulimie nerveuse (Bulimia nervosa)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la boulimie nerveuse, notamment la régulation de l'appétit avec la ghréline et l'orexine, la modulation de la satiété via le PYY et le CCK, le contrôle métabolique via le GLP-1, la gestion de l'humeur et du stress avec le NPY et la bêta-endorphine, la réduction de la neuroinflammation avec l'alpha-MSH et la somatostatine, et la régulation gastro-intestinale. Les peptides conçus sont marqués et complètent les mécanismes anti-compulsifs et régénératifs supplémentaires.

### **85/ Oignons articulaires (Bunions)**

Les oignons sont une déformation de l'articulation du gros orteil caractérisée par un désalignement, une inflammation chronique, des douleurs, une dérégulation de la matrice extracellulaire, un stress oxydatif, une hypersensibilité neuronale et une apoptose cellulaire potentielle dans les tissus articulaires. Les peptides conçus traitent collectivement ces problèmes en fournissant des effets anti-inflammatoires pour réduire le gonflement et l'activité des cytokines, en limitant la fibrose grâce à la modulation de la MEC, en détoxifiant les espèces oxydatives pour protéger l'intégrité des tissus, en offrant un soutien neurotrophique pour soulager la douleur neuropathique, en modulant les canaux ioniques pour normaliser la signalisation sensorielle et en fournissant une protection anti-apoptotique pour préserver les chondrocytes et les cellules synoviales.

### **86/ Syndrome de la bouche brûlante (glossodynie) - Burning Mouth Syndrome (BMS)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le syndrome de la bouche brûlante, notamment le soulagement de la douleur pour atténuer la sensation de brûlure, les actions anti-inflammatoires pour réduire l'irritation des muqueuses, les effets neuroprotecteurs pour préserver la fonction nerveuse, la protection antimicrobienne pour prévenir les infections secondaires, la réparation des muqueuses pour la cicatrisation des tissus et les effets antioxydants pour atténuer le stress oxydatif. Les 10 premiers peptides sont issus du monde réel et ont fait l'objet d'études validées sur la douleur neuropathique et la muqueuse buccale applicables au BMS, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture dans les axes antioxydants et régénératifs, comme indiqué.

### **87/ Brûlures (Burns)**

Les brûlures englobent les lésions thermiques, chimiques ou électriques entraînant des dommages tissulaires, une inflammation, un risque d'infection et des cicatrices. La stratégie thérapeutique vise la fermeture rapide des plaies, la prévention des infections, la modulation de la douleur et la minimisation des cicatrices grâce à des axes tels que la promotion de l'angiogenèse et du remodelage du collagène, la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation, le renforcement des défenses antimicrobiennes et la stimulation de la régénération épithéliale. Les peptides [11] et [12] sont conçus pour optimiser respectivement la migration des fibroblastes et la stabilisation de la matrice extracellulaire.

### **88/ Coudes calleux (Calloused elbows)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour les coudes calleux, notamment la promotion de la synthèse de collagène pour la fermeté de la peau, des actions anti-inflammatoires pour réduire

l'irritation, l'amélioration de la barrière cutanée et de l'hydratation, l'exfoliation pour éliminer la peau épaissie, des effets antioxydants pour protéger contre les dommages et la régénération des tissus pour un remodelage global de la peau. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur la santé de la peau et l'hyperkératose, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture dans les axes antioxydants et régénératifs, comme indiqué.

### 89/ Callosités (Calluses)

Les callosités impliquent une hyperkératose due à un stress mécanique, entraînant une inflammation, des dommages oxydatifs, une perturbation de la barrière cutanée, une dérégulation de la MEC, l'apoptose cellulaire et des déséquilibres microbiens potentiels. Les peptides sont conçus pour cibler collectivement ces problèmes en supprimant les voies inflammatoires afin de réduire l'épaississement médié par les cytokines, en modulant le remodelage de la MEC pour favoriser un renouvellement sain, en détoxifiant le stress oxydatif pour protéger les tissus, en renforçant la fonction barrière via le soutien des jonctions serrées, en fournissant des effets anti-apoptotiques pour préserver les kératinocytes et en interagissant avec le microbiome pour prévenir les infections secondaires.

### 90/ Aphtes (Canker sores)

Les aphtes (stomatite aphteuse récurrente) impliquent des mécanismes tels que l'inflammation des muqueuses, la dérégulation immunitaire (par exemple, médiée par les lymphocytes T), les lésions tissulaires et le retard de cicatrisation, la sensibilisation à la douleur et les déclencheurs microbiens potentiels. Les cibles biologiques comprennent les régulateurs immunitaires innés tels que p62, les récepteurs opioïdes de la douleur et les facteurs de croissance pour la régénération. Les peptides proposés agissent sur ces mécanismes par le biais de l'immunomodulation, de la signalisation anti-inflammatoire, de la promotion de la réparation épithéliale et de l'activité antimicrobienne. Les 10 peptides ont tous été validés dans le monde réel (à partir d'essais cliniques, d'études précliniques ou de sources bibliographiques telles que les articles PubMed et PMC), couvrant ainsi de manière exhaustive cette affection. Leurs modes d'action comprennent la liaison à la p62 pour la modulation de la réponse immunitaire, la perturbation membranaire pour les antimicrobiens et l'agonisme des récepteurs pour la cicatrisation. Considérations physicochimiques : les peptides courts comme le *dusquetide* ont une stabilité et une biodisponibilité élevées ; les peptides plus longs comme le LL-37 forment des hélices amphipathiques ; la pharmacodynamique favorise les bains de bouche ou les gels topiques pour des effets localisés.

**Commentaire :** La *dusquetide* est un régulateur de défense innée (RDI) de première génération qui module la réponse immunitaire innée humaine en se liant au séquestosome. Elle est efficace dans le traitement des infections bactériennes, agissant par modulation de la réponse inflammatoire et amélioration de l'élimination bactérienne, plutôt que par une activité antibactérienne directe.

### 91/ Arythmie cardiaque (Cardiac arrhythmia)

L'arythmie cardiaque implique une dérégulation de la fonction des canaux ioniques (par exemple, Nav1.5, Kv, Cav1.2), le couplage des jonctions communicantes (remodelage de Cx43), un déséquilibre autonome (hyperactivation {bêta}-adrénergique), des anomalies dans le traitement du calcium (fuite de RyR2, régulation négative de SERCA2a) et un découplage structurel-électrique (hétérogénéité de la conduction médiée par la fibrose). Les cibles de l'ensemble de peptides :

' Modulation des canaux ioniques (sélectivité  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$  et stabilisation de la porte)

- ' Stabilisation du RyR2 et recrutement du FKBP12.6
- ' Amélioration de l'activité du SERCA2a via l'inhibition du phospholamban
- ' Scellement des hémicanaux Cx43 et sauvetage des jonctions communicantes
- ' Antagonisme biaisé des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques (G $\beta$  vs  $\beta$ -arrestine)
- ' Suppression du courant Na<sup>+</sup> tardif (I<sub>NaL</sub>)
- ' Tamponnage redox mitochondrial dans les myocytes auriculaires
- ' Interférence anti-fibrotique TGF- $\beta$ 1/Smad3 à l'interface cardiomyocyte-fibroblaste.

## 92/ Hypertrophie cardiaque (Cardiac hypertrophy)

L'hypertrophie cardiaque implique un élargissement pathologique des cardiomyocytes, souvent dû à une surcharge de pression, conduisant à une insuffisance cardiaque par le biais de mécanismes tels que l'altération des voies de signalisation, la fibrose, l'inflammation et le dérèglement métabolique. Les principaux axes thérapeutiques comprennent : l'activation du système natriurétique pour réduire la surcharge volumique et inhiber l'hypertrophie ; les effets anti-inflammatoires pour atténuer le remodelage ; les actions cardioprotectrices contre l'apoptose et le stress ; l'amélioration vasodilatatrice et hémodynamique ; la régulation métabolique pour l'efficacité énergétique ; la promotion angiogénique pour la perfusion tissulaire ; l'anti-fibrose pour prévenir la cicatrisation ; la réparation régénérative du tissu cardiaque ; l'anti-apoptose pour la survie cellulaire ; et la modulation immunitaire.

## 93/ Canal carpien (Carpal tunnel)

Les peptides ciblent les mécanismes clés du tunnel carpien, tels que la réduction de l'inflammation, la promotion de la régénération et de la réparation nerveuse, le soulagement de la douleur, l'amélioration de la cicatrisation des tissus, la diminution du gonflement, l'amélioration de la circulation sanguine, la modulation des réponses immunitaires et la protection antioxydante.

## 94/ Cartilage à réparer (Cartilage repair)

Réparation du cartilage (lésion/dégénérescence du cartilage articulaire, lésions chondrales, modifications arthrosiques précoces)

L'ensemble des peptides agit sur les axes thérapeutiques clés de la réparation du cartilage, notamment la promotion de la prolifération et de la différenciation des chondrocytes, l'amélioration de la synthèse de la matrice extracellulaire, les effets anti-inflammatoires, l'inhibition des enzymes cataboliques, la stimulation des voies anaboliques, le recrutement des cellules souches, la réduction du stress oxydatif, la gestion de la douleur et l'immunomodulation. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.

## 95/ Cataracte (Cataract)

Cataracte (agrégation des protéines du cristallin, dommages oxydatifs, mauvais repliement des cristallines)

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés pour les cataractes, notamment la réduction du stress oxydatif, l'inhibition de l'agrégation des protéines, la prévention du mauvais repliement des cristallines, les effets anti-inflammatoires, l'amélioration de la fonction chaperonne et

la promotion de la survie des cellules épithéliales du cristallin. Les peptides 8 à 10 sont spécifiquement conçus.

## 96/ Catatonie (Catatonia)

La catatonie est un syndrome neuropsychiatrique caractérisé par la présence d'au moins trois des douze signes suivants : stupeur, catalepsie, flexibilité cireuse, mutisme, négativisme, prise de posture, maniérismes, stéréotypies, agitation, expressions faciales grimaçantes, écholalie, échopraxie. Y compris à des troubles bipolaires, à des conditions médicales ou à la consommation de substances, avec des mécanismes physiopathologiques clés comprenant une hypoactivité GABAergique, une hyperactivité glutamatergique, une dérégulation dopaminergique, une neuroinflammation, un stress oxydatif, l'hyperactivité de l'axe HPA et des perturbations des circuits moteurs et de l'intégrité de la substance blanche. Justification mécanistique : les polypeptides agissent sur l'amélioration GABAergique pour restaurer la fonction motrice, la modulation glutamatergique pour réduire l'excitotoxicité, l'équilibre dopaminergique, les effets anti-inflammatoires pour freiner l'activation immunitaire, les propriétés antioxydantes pour contrer les dommages oxydatifs et la régulation de l'axe HPA pour normaliser les réponses au stress, avec une justification scientifique basée sur les rôles des neuropeptides dans la signalisation neuronale, la faisabilité de la pénétration dans le SNC par voie nasale ou injectable, et une faible immunogénicité ; les polypeptides conçus (peptides 11 et 12) sont conceptuels pour la réduction du stress oxydatif et la modulation glutamatergique, incorporant des résidus non standard pour une stabilité et une spécificité accrues.

## 97/ Maladie coéliqua (Celiac disease)

La maladie coéliqua ou intolérance au gluten est une maladie intestinale chronique et auto-immune liée à l'ingestion de gluten, formé à partir de la gliadine contenue dans certains produits céréaliers. Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la maladie coéliqua, notamment la restauration de la fonction de barrière intestinale, l'induction d'une tolérance immunitaire via une modulation spécifique des épitopes, la réduction de l'inflammation et la promotion de la réparation des tissus muqueux. Les peptides conçus sont marqués et fournissent des compléments conceptuels pour la neutralisation des peptides de gluten et la protection antioxydante.

## 98/ Santé cellulaire (Cellular health)

La santé cellulaire englobe des mécanismes tels que l'optimisation de la fonction mitochondriale, la réduction du stress oxydatif, la réparation de l'ADN et le maintien des télomères, l'amélioration de l'autophagie, l'élimination de la sénescence cellulaire, l'activation et la régénération des cellules souches, l'homéostasie protéique, la signalisation anti-inflammatoire au niveau cellulaire et la régulation du métabolisme énergétique. Les cibles biologiques comprennent la cardiolipine mitochondriale, la télomérase, les interactions FOXO4-p53, les enzymes dépendantes du cuivre et les récepteurs immunitaires. Les peptides proposés agissent sur ces cibles grâce à leurs effets antioxydants, à l'induction de l'apoptose dans les cellules sénescents, à la promotion de la réparation tissulaire et à la modulation métabolique. Les 10 peptides ont tous été validés dans le monde réel (à partir de sources cliniques, précliniques ou bibliographiques telles que des articles PMC, des brevets et des bases de données), ce qui garantit une couverture complète. Leurs modes d'action comprennent la liaison aux membranes mitochondriales pour la protection, l'activation de la télomérase pour la stabilité chromosomique, la perturbation des voies de sénescence et la facilitation de la cicatrisation des plaies. Considérations physicochimiques : les peptides courts comme le GHK

présentent une biodisponibilité élevée ; les peptides plus longs comme le LL-37 ont des structures amphipathiques pour l'interaction avec les membranes ; la pharmacodynamique implique une administration sous-cutanée ou intranasale pour des bénéfices cellulaires systémiques.

## **99/ Cellulite (Cellulite)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la cellulite, notamment la promotion de la lipolyse pour réduire les dépôts graisseux, l'amélioration de la synthèse de collagène pour raffermir la peau, les actions anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation, l'amélioration de la microcirculation pour une meilleure circulation sanguine, les effets antioxydants pour lutter contre les dommages oxydatifs, l'activation des fibroblastes pour le remodelage de la matrice et l'amélioration globale de l'élasticité de la peau. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur la cellulite et la santé de la peau, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture des axes antioxydants et régénératifs, comme indiqué.

## **100/ Cellulite infectieuse (Cellulitis)**

La cellulite est une infection bactérienne de la peau et des tissus mous principalement causée par des bactéries Gram-positives, caractérisée par une inflammation, un œdème et la formation potentielle d'abcès. Justification mécanistique : les polypeptides agissent sur la perturbation antimicrobienne de la membrane, l'immunomodulation en recrutant des cellules immunitaires, la modulation des cytokines anti-inflammatoires, la cicatrisation des plaies par la prolifération cellulaire, l'anti-œdème par l'intégrité vasculaire et la perturbation du biofilm en empêchant l'adhérence bactérienne. Les polypeptides réels sont classés par ordre de priorité à partir de sources validées ; les polypeptides conçus (marqués comme tels) complètent la couverture complète de l'axe, avec une justification basée sur l'amphipathicité, la charge et la stabilité.

## **101/ Adiposité centrale (abdominale) - Central (Abdominal) Adiposity**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'adiposité centrale, notamment la signalisation de l'incrétine pour le métabolisme du glucose et le contrôle de l'appétit, l'induction de la satiété via les hormones intestinales, la stimulation de l'hormone de croissance pour la lipolyse, la voie de la mélanocortine pour l'équilibre énergétique, et des peptides conçus pour améliorer la régulation métabolique et la modulation de l'inflammation. Les peptides réels sont prioritaires, les peptides conçus (peptides 9 à 12) servant de compléments pour une couverture complète. Les justifications scientifiques comprennent des modes d'action validés par la littérature, une faisabilité confirmée par l'utilisation clinique ou une conception conceptuelle respectant les propriétés physicochimiques telles que la stabilité et la biodisponibilité.

## **102/ Syndrome du cordon central (Central Cord Syndrome CCS)**

Cette affection, le type le plus courant de syndrome médullaire incomplet, est causée par une lésion de la partie centrale de la moelle épinière cervicale qui contient les nerfs contrôlant les mouvements des bras et des mains.

Les peptides proposés ciblent les axes thérapeutiques clés du syndrome de la moelle centrale, notamment la neuroprotection, les effets anti-inflammatoires, la régénération axonale,

l'immunomodulation, la réparation tissulaire et les propriétés antioxydantes. Les 10 premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour améliorer la couverture antioxydante et régénérative.

### **103/ Maladie du noyau central/RYR1 (Central Core Disease/RYR1)**

La maladie du noyau central est une myopathie congénitale principalement causée par des mutations du gène RYR1, entraînant un dysfonctionnement des canaux de libération du calcium dans les muscles squelettiques, ce qui se traduit par une faiblesse musculaire, une hypotonie, des noyaux centraux à la biopsie, une inflammation, un stress oxydatif, un dysfonctionnement mitochondrial, une apoptose et une fibrose potentielle. Les peptides conçus traitent collectivement ces problèmes en modulant les canaux ioniques afin de stabiliser le métabolisme calcique, en fournissant un soutien anti-apoptotique pour protéger les cellules musculaires, en améliorant la stabilité mitochondriale afin de réduire les ROS (Reactive Oxygen Species and oxidative stress) et de maintenir l'énergie, en supprimant les voies inflammatoires afin d'atténuer les effets des cytokines, en favorisant la protéostasie pour l'élimination des protéines et en offrant une signalisation neurotrophique pour soutenir la réparation et la plasticité musculaires.

### **104/ Infarctus cérébral (Cerebral infarction)**

Un accident vasculaire cérébral ou AVC, communément appelé « attaque cérébrale », est une perte soudaine d'une ou plusieurs fonctions du cerveau, due à une lésion vasculaire cérébrale localisée. Il est provoqué : par un arrêt brutal de la circulation sanguine à l'intérieur du cerveau. Les peptides sélectionnés pour le traitement de l'infarctus cérébral ciblent plusieurs axes thérapeutiques, notamment la neuroprotection contre les lésions ischémiques, la réduction de l'inflammation et du stress oxydatif, la promotion de l'angiogenèse et de la neurogenèse pour la récupération, la modulation de l'excitotoxicité et l'amélioration de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. L'efficacité de ces peptides réels a été validée dans des études précliniques et cliniques sur des modèles d'accident vasculaire cérébral ischémique. Il n'a pas été nécessaire de concevoir de nouveaux peptides, car les options réelles disponibles étaient suffisantes pour couvrir tous les axes.

### **105/ Paralysie cérébrale (Cerebral palsy)**

Ces peptides traitent principalement la paralysie cérébrale en offrant une neuroprotection aux motoneurons et aux tissus cérébraux, en réduisant la neuroinflammation et le stress oxydatif, en améliorant la neuroplasticité pour une meilleure fonction motrice et cognitive, en modulant les réponses vasculaires et immunitaires, en favorisant la réparation musculaire et osseuse pour soulager la spasticité et les complications secondaires, et en soutenant la gestion du sommeil et de l'anxiété. Le BPC-157, la thymosine bêta-4, le Semax, le Selank, le VIP, le LL-37, l'alpha-MSH, le DSIP et le CBP sont validés dans le monde réel par la littérature ; compléments peptidiques [10] conçus avec une action anti-spasticité ciblée. Ces mécanismes sont étayés par des études précliniques et cliniques, avec une faisabilité élevée en raison de leur biocompatibilité, de leur stabilité et des options d'administration intranasale ou injectable ; les considérations incluent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et la posologie pédiatrique.

### **106/ Maladie de Charcot-Marie-Tooth (Charcot-Marie-Tooth Disease)**

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une neuropathie héréditaire dans laquelle les muscles des membres inférieurs deviennent faibles et s'atrophient. La maladie de Charcot-Marie-Tooth touche les nerfs qui contrôlent les mouvements musculaires et ceux qui véhiculent les informations sensorielles vers le cerveau.

Maladie de Charcot-Marie-Tooth (neuropathie motrice et sensorielle héréditaire) - démyélinisation progressive, défaillance du transport axonal, dédifférenciation des cellules de Schwann, neuro-inflammation chronique, dysfonctionnement mitochondrial, stress oxydatif, épaissement de la MEC, perte du soutien trophique axonal, dénervation musculaire.

1. Signalisation neurotrophique ou neuroprotectrice - délivrer des motifs puissants de type BDNF/NT-3 pour sauver les axones moteurs et sensoriels.
2. Soutien anti-apoptotique - stabiliser les mitochondries, bloquer les cascades des récepteurs de mort dans les neurones et les cellules de Schwann.
3. Action anti-inflammatoire - supprimer NF- $\kappa$ B/NLRP3 dans les macrophages endoneuraux et les cellules de Schwann.
4. Stabilité mitochondriale - maintien du potentiel membranaire, amélioration de la mitophagie, réduction des ROS dans les longs axones.
5. Protéostasie / modulation de l'autophagie - stimulation de l'aggrephagie pour éliminer les agrégats protéiques (PMP22, MPZ mal repliés).
6. Remodelage de la MEC / restriction de la fibrose - inhibition du dépôt excessif de collagène endoneural qui comprime les fascicules.
7. Modulation des canaux ioniques ou des transporteurs - normalisation de l'homéostasie anormale de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase et du Ca<sup>2+</sup> dans les fibres démyélinisées.
8. Modulation de la sénescence - élimination sélective des cellules de Schwann sénescents qui sécrètent des facteurs SASP pro-fibrotiques.
9. Soutien des voies métaboliques ou endocriniennes - améliorer la détection de l'énergie axonale via l'axe AMPK/PGC-1 $\alpha$ .
10. Détoxification du stress oxydatif - élimination directe des ROS/RNS produits par les mitochondries dysfonctionnelles.

## 107/ Détoxification des chemtrails (Chemtrail detox)

La détoxification des chemtrails répond aux préoccupations liées à l'exposition aux produits chimiques en suspension dans l'air provenant des chemtrails, qui peuvent causer une toxicité des métaux lourds, un stress oxydatif, une inflammation et des problèmes respiratoires. Le mécanisme repose sur des peptides qui chélatent les métaux lourds, fournissent une défense antioxydante, réduisent l'inflammation, favorisent la détoxification du foie et des poumons et modulent l'immunité afin d'atténuer les effets des toxines. Les peptides conçus sont signalés lorsqu'ils sont utilisés pour compléter la couverture d'axes thérapeutiques tels que la chélation améliorée et la protection respiratoire.

## 108/ Chlamydia (Chlamydia)

L'infection génitale est le plus souvent asymptomatique. Lorsqu'ils se manifestent, quelques semaines après la contamination, les symptômes de l'infection chez les femmes sont des douleurs en urinant ou pendant les rapports sexuels, des écoulements vaginaux jaunâtres ou sanguinolents et des maux de ventre.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la chlamydia, notamment antimicrobien pour inhiber directement Chlamydia trachomatis, immunomodulateur pour renforcer les mécanismes de

défense de l'hôte, anti-inflammatoire pour atténuer l'inflammation induite par l'infection et pénétrant les cellules pour cibler l'intérieur des cellules. Les peptides conçus sont marqués et complètent les mécanismes régénératifs et antioxydants supplémentaires pour traiter les complications.

### **109/ Prostatite bactérienne chronique (PBC) - Chronic Bacterial Prostatitis (CBP)**

La prostatite bactérienne chronique (PBC) est une infection bactérienne persistante de la prostate caractérisée par des infections urinaires récurrentes, des douleurs pelviennes et des symptômes urinaires, souvent causée par des agents pathogènes tels que E. coli, avec des facteurs contributifs tels que l'inflammation, la dérégulation immunitaire et les déséquilibres du microbiote. Justification mécanistique : les polypeptides sélectionnés ciblent des axes thérapeutiques clés, notamment l'action antimicrobienne pour éradiquer les agents pathogènes bactériens, les effets anti-inflammatoires pour atténuer les lésions tissulaires médiées par les cytokines, la modulation du microbiote intestinal pour inhiber la signalisation LPS-TLR4, la régulation hormonale via l'axe HPA pour équilibrer les androgènes et le cortisol, la gestion de la douleur par la modulation de la neurotransmission, la modulation immunitaire pour favoriser la tolérance et réduire l'auto-immunité, et la protection antioxydante pour préserver la fonction mitochondriale. Les polypeptides conçus sont signalés lorsqu'ils sont utilisés pour compléter la couverture, offrant des conceptions fondées sur des voies établies avec une justification de la faisabilité, des modes d'action et des propriétés physicochimiques telles qu'une stabilité accrue et une administration ciblée. (Voir également N°113/)

### **110/ Syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) - Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)**

Le syndrome de fatigue chronique, également appelé encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC), se manifeste par une fatigue sévère, invalidante, de longue durée, sans cause physique ou psychologique prouvée, et sans anomalie objective détectée lors de l'examen clinique ou des analyses de laboratoire.

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est un trouble multisystémique invalidant caractérisé par une fatigue profonde et persistante qui ne s'atténue pas avec le repos, accompagnée de symptômes tels qu'un affaiblissement du système immunitaire, une transpiration excessive en réponse à la chaleur, des troubles du sommeil, notamment des difficultés à s'endormir et des réveils fréquents, des blocages musculaires et une sécheresse au niveau des jambes et des pieds, une obstruction abdominale médiane, des troubles intestinaux, un manque d'énergie et des troubles cognitifs. Ces symptômes ont un impact significatif sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie, avec des mécanismes sous-jacents impliquant une dérégulation immunitaire, des déséquilibres neuroendocriniens, un dysfonctionnement autonome, un stress oxydatif, une inflammation gastro-intestinale, des anomalies bioénergétiques musculaires et des troubles neurologiques. La justification mécanistique des polypeptides proposés se concentre sur la prise en charge de ces axes thérapeutiques clés par la modulation immunitaire afin de renforcer la défense contre les infections, la régulation neuroendocrinienne afin de restaurer la fonction de l'axe HPA, l'équilibre autonome pour atténuer la transpiration et les problèmes circulatoires, la promotion du sommeil pour améliorer la qualité du repos, la réparation gastro-intestinale pour soulager les obstructions et les troubles, l'amélioration de l'énergie musculaire pour réduire la fatigue et les blocages, le soutien cognitif pour minimiser les troubles, l'activité antioxydante pour lutter contre le stress oxydatif, modulation sérotoninergique pour l'humeur et le sommeil, et soulagement de la douleur pour les douleurs musculaires. Les polypeptides réels sont classés par ordre de priorité en fonction de la littérature scientifique et de l'utilisation clinique pour des conditions ou des symptômes similaires ; les polypeptides conçus (signalés comme tels) sont inclus pour compléter la couverture lorsque cela est

nécessaire, garantissant ainsi une couverture complète de tous les aspects avec des modes d'action scientifiquement fondés, la faisabilité de l'administration thérapeutique et des propriétés physicochimiques telles que la stabilité et la biodisponibilité.

### **111/ Syndrome de réponse inflammatoire chronique (SRIC) - Chronic Inflammatory Response Syndrome (CIRS)-**

Le SRIC implique des réponses immunitaires innées dérégulées souvent déclenchées par des biotoxines telles que les moisissures, entraînant une inflammation chronique, des déficits neurocognitifs et un dysfonctionnement multisystémique. Les axes thérapeutiques comprennent la modulation du système immunitaire inné afin de réduire les tempêtes de cytokines, la restauration de l'équilibre neuroendocrinien, l'amélioration de la détoxification des biotoxines, la promotion de l'intégrité vasculaire et de la réparation tissulaire, et l'atténuation du stress oxydatif. La stratégie donne la priorité aux peptides qui agissent sur ces axes afin de normaliser les biomarqueurs tels que le TGF-bêta 1, le C4a et le VEGF. Les peptides [11] et [12] sont conçus pour cibler respectivement la séquestration avancée des biotoxines et les voies anti-inflammatoires neuronales.

### **112/ Maladie rénale chronique (MRC / IRC) - Chronic Kidney Disease (CKD)**

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés de la maladie rénale chronique, notamment la protection rénale, les effets antifibrotiques, la réduction de l'inflammation, la modulation de la pression artérielle, l'amélioration de la prise en charge de l'anémie, la protection antioxydante, l'immunomodulation et la promotion de la fonction glomérulaire. Les peptides 9-10 sont indiqués.

### **113/Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) - Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la MPOC, notamment la bronchodilatation et les effets anti-inflammatoires pour améliorer la fonction respiratoire, la réparation tissulaire pour favoriser la régénération pulmonaire, la protection antioxydante pour réduire le stress oxydatif, l'activité antimicrobienne pour prévenir les exacerbations et l'immunomodulation pour équilibrer les réponses immunitaires. Les peptides conçus sont marqués et complètent les mécanismes antifibrotiques et de clairance du mucus supplémentaires.

### **114/ Prostatite chronique (non bactérienne) Chronic Prostatitis (Non-bacterial)**

La prostatite chronique non bactérienne, également connue sous le nom de prostatite chronique/syndrome de douleur pelvienne chronique (CP/CPPS), est une affection inflammatoire persistante de la prostate sans infection bactérienne identifiable, caractérisée par des douleurs pelviennes, des troubles urinaires, des problèmes sexuels et des répercussions psychologiques potentielles. Justification mécanistique : les polypeptides agissent sur des axes clés, notamment l'anti-inflammatoire/immunomodulateur (réduction des cytokines et des chimiokines), la modulation du microbiome (influence sur les interactions entre l'intestin et la prostate), la régulation du système nerveux autonome (équilibre entre l'activité sympathique et parasympathique), la relaxation neuromusculaire du plancher pelvien (soulagement de la tension musculaire), la gestion de la douleur neurogène (modulation des voies sensorielles), l'équilibre hormonal (régulation des facteurs

endocriniens), les effets psychologiques/neuroprotecteurs (atténuation du stress et de la dépression) et le soutien antioxydant/métabolique (lutte contre le stress oxydatif). Cela garantit une couverture complète des aspects physiopathologiques pour le soulagement des symptômes et la protection des tissus. Les polypeptides conçus sont signalés comme des améliorations conceptuelles pour des axes spécifiques.

### **115/ Insuffisance veineuse chronique (IVC) – Chronic venous insufficiency (CVI)**

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) est un trouble vasculaire progressif caractérisé par une altération du retour veineux dans les membres inférieurs, souvent due à une insuffisance valvulaire, un affaiblissement de la paroi veineuse et une hypertension veineuse ambulatoire qui en résulte. Cela entraîne des symptômes tels que gonflement des jambes, douleurs, modifications cutanées et, à un stade avancé, ulcères veineux. Les mécanismes physiopathologiques comprennent l'inflammation, le dysfonctionnement endothélial, le stress oxydatif, l'altération de la microcirculation, le remodelage matriciel et les déséquilibres de la coagulation. Justification mécanistique : les polypeptides sélectionnés agissent sur ces axes par divers modes d'action. Les polypeptides réels donnent la priorité aux cibles thérapeutiques établies, telles que les peptides natriurétiques (par exemple, CNP, ANP, BNP) pour améliorer le tonus veineux, réduire l'hypertension et améliorer la microcirculation via l'activation de la guanylate cyclase et la vasodilatation ; le BPC-157, la thymosine bêta-4 et l'ACT1 pour leurs effets anti-inflammatoires, la cicatrisation des plaies et la réparation des tissus en modulant les cytokines, en favorisant l'angiogenèse et en régulant les jonctions communicantes ; le peptide C et le VIP pour la protection endothéliale et l'amélioration du flux sanguin ; les facteurs de croissance tels que le PDGF-B, l'EGF et le TGF- $\beta$ 1 pour favoriser la cicatrisation des plaies, la prolifération cellulaire et le remodelage matriciel. Les polypeptides conçus (marqués comme tels) complètent la couverture pour les axes insuffisamment traités, tels que la correction de la fonction valvulaire (via des motifs mimétiques du collagène pour améliorer l'intégrité structurelle) et l'amélioration de la fibrinolyse (via une activité mimétique de la protéase pour réduire les caillots), garantissant ainsi une couverture thérapeutique complète. La faisabilité est étayée par des données cliniques pour les entrées réelles et les propriétés biophysiques conceptuelles (par exemple, la stabilité, la solubilité) pour les entrées conçues, avec des considérations physicochimiques incluant le poids moléculaire (500-15 000 Da), la distribution de charge pour la biodisponibilité et le potentiel d'administration topique ou systémique.

### **116/ Clostridioides difficile (C-Difficile) - Clostridioides Difficile (C-Diff)**

*La colite à Clostridioides difficile (C. difficile)* est une inflammation du côlon qui provoque des diarrhées. L'inflammation est causée par une toxine produite par la bactérie *C. difficile* et se développe généralement après avoir pris des antibiotiques qui permettent à ces bactéries de se développer dans l'intestin. Les peptides proposés ciblent les axes thérapeutiques clés dans l'infection à *Clostridioides difficile*, notamment l'activité antimicrobienne, la neutralisation des toxines, les effets anti-inflammatoires, l'immunomodulation, la réparation tissulaire et les propriétés antioxydantes. Les 10 premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour améliorer la couverture antioxydante et antimicrobienne.

### **117/ Coordination et équilibre (Co-ordination and balance)**

La coordination et l'équilibre impliquent des mécanismes clés tels que la neuroprotection contre les lésions neuronales, l'amélioration de la plasticité synaptique et de l'apprentissage, la promotion de la régénération axonale et de la récupération motrice, la modulation de la fonction mitochondriale pour l'énergie cellulaire, la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation dans le SNC, l'amélioration de l'intégration sensorimotrice, la facilitation de la récupération après un accident vasculaire cérébral ou une blessure, et le soutien des voies dopaminergiques. Les cibles biologiques comprennent la signalisation du BDNF, l'activation de STAT3, les ribosomes mitochondriaux et les récepteurs neuropeptidiques tels que ceux des analogues de l'ACTH. Les peptides proposés agissent sur ces cibles par le biais d'effets neurotrophiques, d'actions anti-apoptotiques et de signaux régénératifs. Les 10 peptides ont tous été validés dans le monde réel (à partir de la littérature, de modèles précliniques ou de sources cliniques telles que les articles PMC et PubChem), couvrant ainsi la pathologie de manière exhaustive sans conceptions théoriques. Leurs modes d'action comprennent l'augmentation de la croissance des processus neuronaux, l'amélioration de l'asymétrie motrice et de l'équilibre, et la protection contre les agressions neurodégénératives. Considérations physicochimiques : la plupart sont des peptides linéaires dont la longueur facilite la pénétration de la BHE ; certains, comme le PACAP, sont amidés pour plus de stabilité ; la pharmacodynamique suggère une administration intranasale ou sous-cutanée pour obtenir des effets sur le SNC.

### **118/ Boutons de fièvre (Cold Sores)**

Les boutons de fièvre (réactivation du HSV-1 et lésions buccales) sont traités grâce à une couverture complète des axes thérapeutiques clés : blocage de la fusion/entrée virale, modulation immunitaire, action anti-inflammatoire, fonction barrière/intégrité muqueuse, remodelage de la MEC/restriction de la fibrose, modulation de l'angiogenèse, lyse ciblée des agents pathogènes, détoxification du stress oxydatif.

Peptides réels (1-6) : Exemples validés dans la littérature/précliniques prioritaires pour une large couverture - BPC-157 (cicatrisation/anti-inflammatoire), KPV (anti-inflammatoire), GHK (MEC/angiogenèse), thymopentine (immunitaire), Protegrin-1 (lyse antimicrobienne), indolicidine (antimicrobienne/interférence virale).

Peptides conçus (7-10) : échafaudages conceptuels soumis à des règles strictes pour les axes restants - motifs amphipathiques de base pour l'inhibition de l'entrée du HSV, cystéines modifiées pour le piégeage des ROS, mimétiques de réticulation pour le renforcement de la barrière, clusters polaires pour la neuroprotection dans les ganglions trigéminaux. L'ensemble complet garantit une diversité mécanistique, une faisabilité physicochimique (motifs solubles et stables) et une complémentarité pharmacodynamique sans redondance. Les peptides conçus présentent une divergence de séquence supérieure à 50 % et un équilibre charge/hydrophobicité pour l'interaction membranaire.

### **119/ Colite (Colitis)**

La colite se manifeste par des crampes et des douleurs abdominales, qui peuvent être accompagnées de diarrhées, de saignements rectaux et de nausées.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la colite, notamment des actions anti-inflammatoires pour réduire le gonflement, une protection antimicrobienne contre les agents pathogènes, la restauration de la barrière pour l'intégrité muqueuse, l'immunomodulation pour équilibrer les réponses, la régénération tissulaire pour la cicatrisation et des effets antioxydants pour lutter contre le stress. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur la colite, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture des axes anti-inflammatoires et antioxydants, comme indiqué.

## 120/ Polypes adénomateux colorectaux - Colorectal Adenomatous Polyps

Polypes adénomateux colorectaux (hyperplasie épithéliale précancéreuse avec dérégulation induite par APC) Adénomes. Petite masse qui se développe sur une muqueuse comme celle qui tapisse le côlon, la vessie, l'utérus (matrice), les cordes vocales ou les voies nasales. La plupart des polypes ne sont pas cancéreux, mais certains peuvent le devenir adénomateux, est une masse anormale fixée au revêtement du côlon ou du rectum ...

Les polypes adénomateux colorectaux résultent de l'inactivation biallélique de l'APC, entraînant une signalisation WNT/{bêta}-caténine constitutive, une prolifération épithéliale cryptique incontrôlée, une différenciation altérée et un remodelage précoce du microenvironnement. Les principaux axes physiopathologiques sont les suivants :

1. « Hyperactivation WNT/{bêta}-caténine » - due à la perturbation du complexe de destruction de la {bêta}-caténine
2. « Inflammation chronique des muqueuses » - amplification de l'axe IL-6/STAT3/NF- $\kappa$ B dans l'interaction stromale-épithéliale
3. « Altération de l'intégrité de la barrière » - dérégulation de la claudine-1/occludine, déplétion en mucine
4. « Priming TLR/NF- $\kappa$ B induit par la dysbiose » - expansion des pathobiontes (par exemple, « Fusobacterium », « pks+ E. coli »)
5. « Autophagie défectueuse » - réduction de l'élimination des mitochondries endommagées et des agrégats protéiques
6. « Charge précoce de stress oxydatif » - régulation à la hausse de NOX1, déplétion en GSH à la base des cryptes
7. « Silencage épigénétique des suppresseurs de tumeurs » - hyperméthylation médiée par DNMT3B (par exemple, « SFRP », « CDKN2A »)
8. « Modification de la rigidité de la MEC stromale » - réticulation du collagène médiée par LOX favorisant la translocation nucléaire de YAP/TAZ

## 121/ Cancer colorectal (Colorectal cancer)

Le cancer colorectal implique des mécanismes thérapeutiques clés tels que l'évasion immunitaire, la prolifération tumorale, l'angiogenèse, les métastases, le stress oxydatif, la résistance à l'apoptose et les réponses inflammatoires. Les cibles biologiques comprennent des antigènes associés aux tumeurs tels que Survivin, SART3, CEA, MUC1, EphA2, RNF43, HER2 et des peptides ciblés tels que l'iRGD. Les peptides proposés ciblent principalement ces éléments par l'activation immunitaire (peptides vaccinaux induisant des CTL), l'induction de l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire et l'administration ciblée. Les 10 peptides ont tous été validés dans le monde réel (à partir d'essais cliniques de phase 1, de modèles précliniques ou de sources bibliographiques telles que des articles PMC sur la thérapie vaccinale), couvrant ainsi la maladie de manière exhaustive. Leurs modes d'action comprennent la stimulation de réponses des lymphocytes T spécifiques de l'antigène, la perturbation de la membrane des cellules cancéreuses et l'amélioration de la pénétration des médicaments. Considérations physicochimiques : la plupart sont des peptides courts linéaires présentant une bonne immunogénicité ; certains sont cycliques, comme l'iRGD, pour plus de stabilité ; la pharmacodynamique favorise la vaccination sous-cutanée ou l'administration systémique pour les effets antitumoraux.

## 122/ Rhume banal (Common cold)

Rhume banal (infection des voies respiratoires supérieures à médiation rhinovirale avec réponse inflammatoire)

La conception du peptide cible la pathogenèse du rhinovirus par une intervention multi-axiale : modulation immunitaire via l'agonisme TLR2 pour renforcer les réponses antivirales de l'interféron, action anti-inflammatoire par suppression de la voie NF- $\kappa$ B, soutien anti-apoptotique pour la survie des cellules épithéliales pendant l'infection virale, signalisation trophique imitant les domaines EGF pour la réparation des muqueuses, stabilisation mitochondriale contre le stress oxydatif et remodelage de la MEC pour prévenir la dégradation des tissus. Les peptides exploitent des PTM ciblées (sulfatation pour la modulation de l'inflammation, méthylation pour la stabilité de la liaison) dans le cadre de contraintes structurelles.

### **123/ Constipation (Constipation)**

Les peptides sélectionnés pour traiter la constipation ciblent plusieurs axes thérapeutiques, notamment la stimulation de la guanylate cyclase pour augmenter la sécrétion intestinale et les fluides, l'amélioration de la motilité intestinale par l'activation des récepteurs, la promotion de la réparation des tissus et les effets anti-inflammatoires dans le tractus gastro-intestinal, la modulation des voies neuroendocriniennes pour améliorer la digestion et les actions antimicrobiennes pour équilibrer le microbiome intestinal. Ces peptides réels ont été validés dans des études précliniques et cliniques pour leur efficacité dans le traitement de la constipation et des troubles gastro-intestinaux associés. Aucun peptide conçu n'était nécessaire, car il existait suffisamment d'options réelles pour couvrir tous les axes.

### **124/ Cors (Corns)**

Les cors sont des lésions hyperkératosiques localisées sur la peau, généralement causées par des frottements ou des pressions répétés, entraînant une inflammation, des dommages oxydatifs, une altération de la fonction barrière, une dérégulation de la MEC, l'apoptose des kératinocytes et une implication microbienne secondaire potentielle. Les peptides sont conçus pour cibler collectivement ces problèmes en régulant à la baisse les cascades inflammatoires afin de soulager la douleur et le gonflement, en modulant le renouvellement de la MEC afin de réduire l'épaississement, en éliminant les espèces oxydantes pour protéger les cellules, en renforçant les barrières épithéliales grâce aux interactions des protéines jonctionnelles, en fournissant un soutien anti-apoptotique pour maintenir la viabilité des tissus et en exerçant des effets de modulation du microbiome afin de prévenir les infections.

### **125/ Maladie coronarienne (Coronary heart disease)**

Les peptides proposés traitent la maladie coronarienne en ciblant des mécanismes tels que la vasodilatation pour améliorer la circulation sanguine, la natriurèse pour réduire la surcharge liquidienne, les effets anti-inflammatoires pour atténuer la formation de plaque, la cardioprotection pour prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion, la régulation du glucose pour gérer les risques métaboliques, et la promotion de la réparation cardiaque et des voies anti-apoptotiques.

### **126/ Toux (persistante) - Cough (Lingering)**

Justification mécanistique (tous les peptides réels) : La toux persistante survient souvent après une infection virale/bronchite accompagnée d'une inflammation des voies respiratoires, d'une altération de la clairance mucociliaire et d'un réflexe de toux hypersensible. Ces 10 peptides réels couvrent :

- Action anti-inflammatoire : suppression des cytokines/TNF dans les voies respiratoires (1,5,8,10).
- Fonction barrière/intégrité muqueuse : réparation épithéliale/régulation de la mucine (2,6,7).
- Modulation immunitaire : équilibre la réponse innée après l'infection (1,3,9).
- Modulation des canaux ioniques/transporteurs : calme le réflexe de toux par neuromodulation (3,4).
- Lyse ciblée des agents pathogènes : microbes résiduels (1,2,8).

Validé dans des études sur la réparation respiratoire/pulmonaire ; couverture complète.

## 127/ La maladie de Crohn (Crohn's disease)

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) caractérisée par une inflammation transmurale, un dérèglement immunitaire, un dysfonctionnement de la barrière intestinale, une dysbiose et une détection microbienne aberrante. Les principaux axes thérapeutiques sont les suivants :

« Modulation immunitaire - correction de la suractivation des Th1/Th17 et restauration de la fonction des Treg

« Action anti-inflammatoire - suppression du TNF- $\alpha$ , de l'axe IL-23/IL-17, du NF- $\kappa$ B et de l'inflammasome NLRP3

' Restauration de la fonction barrière - amélioration de l'intégrité des jonctions serrées (par exemple, stabilisation de la claudine/occludine), promotion de la restitution épithéliale

' Interaction avec le microbiome - activité antimicrobienne sélective contre les pathobiontes (par exemple, « E. coli adhérente-invasive »), interférence avec la détection du quorum ou modulation de la détection des métabolites bactériens (par exemple, agonisme des récepteurs du butyrate)

' Détoxification du stress oxydatif - atténuation des ROS provenant des neutrophiles infiltrés et des mitochondries dysfonctionnelles dans les cellules épithéliales

' Modulation de la protéostasie/autophagie - soutien de l'autophagie médiée par ATG16L1 et NOD2, élimination des bactéries intracellulaires

' Inhibition du système du complément - atténuation du recrutement des neutrophiles médiée par C5a et des lésions tissulaires

## 128/ Syndrome de Cushing (Cushing's Syndrome)

Lorsque le cortisol est sécrété en excès par une ou deux surrénales, on parle de syndrome de Cushing *endogène*.

L'administration prolongée de fortes doses de « corticoïdes de synthèse » peut entraîner un syndrome de Cushing *exogène* ou *iatrogène* (provoqué par le traitement).

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le syndrome de Cushing, notamment la suppression de l'ACTH à l'aide d'analogues de la somatostatine afin de réduire les niveaux de cortisol, la régulation métabolique pour gérer le poids et le diabète, l'anti-inflammatoire pour soulager les symptômes, la réparation tissulaire pour améliorer la force musculaire, la modulation de la douleur pour soulager les crises, l'immunomodulation pour équilibrer la fonction immunitaire et l'antioxydant pour réduire le stress oxydatif. Les peptides conçus sont marqués et complètent les mécanismes de protection régénérative et vasculaire supplémentaires.

## 129/ La fibrose kystique (FK) (Cystic fibrosis)

Également connue sous le nom de mucoviscidose (principalement en Europe), la fibrose kystique (FK) est une maladie héréditaire qui provoque des troubles fonctionnels au niveau d'un groupe de glandes appelées glandes exocrines. Les glandes exocrines produisent normalement des sécrétions claires et fluides. Chez les personnes atteintes de la FK, ces sécrétions sont épaisses et visqueuses. Les troubles provoqués par la FK se situent essentiellement au niveau de l'appareil respiratoire et de l'appareil digestif, en plus d'affecter d'autres systèmes.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la fibrose kystique, notamment l'activité antimicrobienne pour lutter contre les infections pulmonaires, l'anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation pulmonaire, la modulation du CFTR pour améliorer le transport ionique, l'inhibition des protéases pour équilibrer l'environnement des voies respiratoires et la réparation des tissus pour favoriser l'intégrité des tissus pulmonaires. Les peptides conçus sont marqués et complètent les mécanismes antioxydants et d'élimination du mucus supplémentaires.

### **130/ Cytomégalovirus (CMV) – Cytomegalovirus (CMV)**

Le cytomégalovirus (CMV) est un herpèsvirus courant qui provoque une infection latente à vie, souvent asymptomatique chez les personnes en bonne santé, mais pouvant entraîner des maladies graves chez les patients immunodéprimés, les fœtus ou les nouveau-nés, avec des manifestations telles que rétinite, pneumonie, encéphalite ou malformations congénitales. La physiopathologie implique l'entrée du virus via des glycoprotéines, la réplication dans les cellules hôtes, l'évasion immunitaire, l'assemblage/la sortie et la modulation de la signalisation de l'hôte. Les axes thérapeutiques comprennent l'inhibition de l'entrée virale pour bloquer la fixation/fusion, l'inhibition de la réplication ciblant l'ADN polymérase ou d'autres enzymes, la perturbation de l'assemblage/maturation via la terminase ou les interactions protéiques, le renforcement immunitaire par le biais d'épitopes de cellules T ou de vaccins, l'antagonisme des récepteurs de chimiokines (par exemple, US28) pour réduire l'inflammation, la modulation de la signalisation de l'hôte pour contrer la manipulation virale, l'inhibition de la signalisation VIP pour l'immunité antivirale, l'inhibition de la sortie nucléaire, le ciblage de la capsidite et le blocage des protéines du tégument. Les polypeptides proposés couvrent ces axes, en donnant la priorité aux exemples concrets lorsqu'ils sont disponibles ; les polypeptides conçus (signalés comme tels) sont des constructions conceptuelles basées sur des mécanismes connus, incorporant des résidus non standard pour une stabilité et une spécificité accrue, avec une justification scientifique de la faisabilité du ciblage des aspects du CMV sans détails de synthèse exploitables.

### **130 bis/ Cytomégalovirus – Cytomegalovirus**

Le cytomégalovirus (CMV) est un herpèsvirus très répandu qui provoque généralement une infection asymptomatique ou bénigne chez les personnes en bonne santé, mais qui peut entraîner une maladie grave chez les patients immunodéprimés, les receveurs d'une greffe d'organe, les femmes enceintes et les nouveau-nés, se manifestant par une rétinite, une pneumopathie, des troubles gastro-intestinaux, des lésions neurologiques ou des anomalies congénitales telles qu'une perte auditive. Le virus établit une latence à vie et peut se réactiver, échappant à la surveillance immunitaire grâce à la modulation des voies de l'hôte. (voir 128/)

### **131/ Lymphome DLBCL (DLBCL Lymphoma)**

Mécanismes thérapeutiques pertinents pour le lymphome DLBCL (malignité agressive des cellules B induite par la prolifération, l'évasion immunitaire, le soutien stromal, la dérégulation mitochondriale/ROS (Reactive Oxygen Species and oxidative stress), les altérations épigénétiques) :

- Modulation immunitaire : peptides 1-2 (monde réel).
- Action anti-inflammatoire : peptide 3 (monde réel).
- Remodelage de la MEC/restriction de la fibrose : peptide 4 (dans le monde réel).
- Modulation de l'angiogenèse (inhibition) : peptide 5 (dans le monde réel).
- Modulation de la sénescence/anti-prolifération : peptide 6 (dans le monde réel).
- Pro-apoptotique/anti-prolifératif : peptide 7 (conçu).
- Interférence des modificateurs épigénétiques : peptide 8 (conçu).
- Stabilité mitochondriale (perturbation) : peptide 9 (conçu).
- Induction du stress oxydatif/réponse aux dommages de l'ADN : peptide 10 (conçu).

Peptides réels (1-6) tirés de la littérature validée/d'exemples cliniques traitant des axes chevauchants du cancer/lymphome ; échafaudages conceptuels conçus (7-10) avec une faisabilité stricte (motifs amphipathiques, PTM/résidus validés, séquences diverses > 50 % de différence). Une couverture complète garantit une attaque multi-axiale sur les caractéristiques du DLBCL. (Voir aussi N°155/)

### **132/ Pellicules (non parasitaires) – Dandruff (non-parasitic)**

Les peptides sélectionnés pour traiter les pellicules non parasitaires ciblent plusieurs axes thérapeutiques, notamment l'activité antifongique contre *Malassezia*, les effets anti-inflammatoires pour réduire l'irritation du cuir chevelu, la promotion de l'homéostasie du microbiome, l'amélioration de la fonction barrière de la peau et la réparation des tissus pour atténuer la desquamation. Ces peptides réels ont été validés dans des études précliniques et cliniques pour leur efficacité dans le traitement de la dermatite séborrhéique et des affections connexes. Aucun peptide conçu n'était nécessaire, car il existait suffisamment d'options réelles pour couvrir tous les axes.

### **133/ Pellicules (parasitaires) – Dandruff (parasitic)**

Les peptides sélectionnés pour traiter les pellicules parasitaires ciblent plusieurs axes thérapeutiques, notamment les effets acaricides/antiparasitaires pour éliminer les acariens *Demodex*, l'action antimicrobienne pour prévenir les infections secondaires, les propriétés anti-inflammatoires pour réduire les démangeaisons et la desquamation, l'immunomodulation pour renforcer l'immunité cutanée, la régulation du sébum pour perturber l'habitat des acariens et la réparation des tissus pour favoriser la guérison du cuir chevelu. Ces peptides réels ont été validés dans des études précliniques et cliniques pour des applications antiparasitaires, antimicrobiennes et dermatologiques. Aucun peptide conçu n'était nécessaire, car il existait suffisamment d'options réelles pour couvrir tous les axes.

### **134/ Surdité (Deafness)**

Surdité (axée sur la perte auditive neurosensorielle d'origine cochléaire, impliquant notamment la dégénérescence des cellules ciliées, la perturbation du ruban synaptique, le stress oxydatif dans l'organe de Corti, l'apoptose des neurones du ganglion spiral et la dérégulation du recyclage du K<sup>+</sup> via les cellules de soutien)

La surdité neurosensorielle implique plusieurs axes physiopathologiques interdépendants :

1. « Détoxification du stress oxydatif » : les ROS mitochondriaux dans les cellules ciliées et la strie vasculaire entraînent l'apoptose. ROS(Reactive Oxygen Species and oxidative stress)
2. « Soutien anti-apoptotique » : l'activation des caspases 3/9 dans les cellules ciliées et les neurones du ganglion spiral (SGN) doit être supprimée.
3. « Signalisation neurotrophique » : les déficits de signalisation BDNF/NT-3-TrkB/TrkC nuisent à la survie des SGN et au maintien des synapses en ruban.
4. « Modulation des canaux ioniques/transporteurs » : le dysfonctionnement des canaux KCNQ1/KCNE1 (I??) et KCNJ10 (Kir4.1) perturbe le potentiel endocochléaire et la clairance du K+.
5. « Modulation de la protéostasie/autophagie » : la clairance altérée des agrégats d'otoferline ou d'harmonine mal repliés contribue au dysfonctionnement.
6. « Remodelage de la MEC/restriction de la fibrose » : la fibrose post-inflammatoire dans la scala tympani altère la mécanique cochléaire et la diffusion des médicaments.
7. « Fonction barrière/intégrité muqueuse » : la rupture des jonctions serrées (par exemple, perte de claudine-14) permet l'afflux paracellulaire de cations tox

### 135/ Déshydratation (Dehydration)

La déshydratation entraîne une perte excessive de liquides corporels, ce qui provoque des déséquilibres électrolytiques, une altération du fonctionnement des organes et une augmentation du stress oxydatif, affectant particulièrement les reins, le système cardiovasculaire et le cerveau. La stratégie thérapeutique vise à rétablir l'homéostasie hydrique, à améliorer la réabsorption rénale de l'eau, à atténuer l'inflammation et les dommages oxydatifs, à favoriser l'équilibre électrolytique et à soutenir les mécanismes d'hydratation cellulaire. Les axes mécanistiques comprennent la modulation des canaux aquaporines pour le transport de l'eau, la stimulation des voies hormonales antidiurétiques, la réduction des cytokines pro-inflammatoires et l'activation des défenses antioxydantes pour prévenir les lésions tissulaires induites par la déshydratation. Les peptides [11] et [12] sont conçus pour améliorer spécifiquement l'expression des aquaporines et stabiliser les membranes cellulaires sous stress osmotique, respectivement.

### 136/ Démence (Dementia)

Démence (principalement liée à la maladie d'Alzheimer)

La démence englobe une pathologie multiforme centrée sur l'agrégation et la toxicité de la bêta-amyloïde, l'hyperphosphorylation de la protéine tau et la formation d'enchevêtrements, une neuroinflammation soutenue via l'activation des microglies et les tempêtes de cytokines, un stress oxydatif excessif dû à l'accumulation de ROS, une défaillance bioénergétique mitochondriale et une altération de la dynamique, un dysfonctionnement synaptique et une perte neuronale progressive. Les principales cibles biologiques comprennent les sites d'élongation des fibrilles bêta-amyloïdes et les pores oligomériques, les domaines répétitifs de liaison aux microtubules de la protéine tau et les points chauds de phosphorylation, les interfaces d'assemblage de l'inflammasome NLRP3, les pores mitochondriaux sensibles à l'oxydoréduction, les motifs de liaison aux métaux dans les espèces amyloïdes et les cascades de kinases pro-inflammatoires. Les classes d'échafaudages comprennent des boucles cyclisées par des ponts disulfure ou sélénosulfure pour l'interférence amyloïde/tau contrainte, des segments hélicoïdaux amphipathiques pour l'insertion membranaire et l'extinction des ROS (Reactive Oxygen Species and oxidative stress), des bobines irrégulières chargées pour la compétition kinase ou inflammasome, des motifs riches en virages glycosylés pour la stabilité et l'amélioration de l'autophagie, des structures rigides étendues de type polyproline pour le soutien des échafaudages synaptiques, et des chaînes linéaires redox-actives avec des résidus sujets à l'oxydation pour une défense antioxydante directe. Les modes d'action impliquent le blocage stérique

de l'agrégation, l'inhibition compétitive de la phosphorylation pathologique, la polarisation des microglies vers des phénotypes résolutifs, l'élimination directe des peroxydes et des radicaux induits par les métaux, la stabilisation des pores de transition mitochondriaux pour bloquer la libération de cytochrome et la promotion des voies de clairance protéostatique. Les profils physicochimiques privilégient un équilibre de charge pour le ciblage électrostatique, l'incorporation de PTM et de résidus non standard pour la résistance protéolytique et le potentiel de perméabilité de la BHE, une hydrophobicité modérée pour éviter la propension à l'agrégation, et l'accent pharmacodynamique sur l'engagement multi-cibles avec une immunogénicité périphérique minimale.

### **137/ Caries dentaires (détérioration des dents) - Dental Caries (Tooth Decay)**

Les caries dentaires (détérioration des dents) sont une maladie multifactorielle caractérisée par la déminéralisation de l'émail et de la dentine des dents due à la production d'acide par les bactéries cariogènes présentes dans les biofilms de la plaque dentaire, ce qui entraîne la formation de cavités. Le mécanisme d'action implique des peptides qui exercent une activité antimicrobienne contre les bactéries cariogènes, inhibent la formation de biofilm, favorisent la reminéralisation et modulent l'inflammation afin de prévenir et de traiter la carie dentaire ; les peptides conçus sont signalés lorsqu'ils sont utilisés pour compléter la couverture d'axes thérapeutiques tels que l'inhibition enzymatique et la modulation du pH.

### **138/ Dépression (Depression)**

La dépression implique une dérégulation dans les domaines suivants :

- (1) signalisation monoaminergique (déséquilibre de la recapture/du renouvellement de la sérotonine, de la noradréline et de la dopamine),
- (2) l'hyperactivité de l'axe HPA (surcharge en CRH/ACTH, résistance des récepteurs aux glucocorticoïdes),
- (3) le déficit neurotrophique (régulation à la baisse du BDNF/TrkB, altération de la plasticité synaptique),
- (4) la neuroinflammation (activation de l'inflammasome microglial IL-1{bêta}, TNF-{alpha}, NLRP3),
- (5) dysfonctionnement mitochondrial (réduction de l'activité du complexe I, déplétion en ATP dans le cortex préfrontal),
- (6) excitotoxicité glutamatergique (hypofonctionnement du NMDA suivi d'une surcharge en Ca<sup>2+</sup>),
- (7) silençage épigénétique (surexpression de l'HDAC au niveau des promoteurs du BDNF) et
- (8) perturbation de l'axe intestin-cerveau (déficit en AGCC, translocation du LPS).

L'ensemble de peptides agit sur les huit axes : inhibition allostérique SERT/NET, antagonisme CRH-R1, mimétiques de la transactivation TrkB, perturbation de l'inflammasome NLRP3, stabilisation du complexe I mitochondrial, modulation NMDA sélective GluN2A, inhibition spécifique de l'isoforme HDAC6 et restauration de la barrière intestinale via des mimétiques de l'occludine. Les résidus caractéristiques comprennent {Gaba} pour le ciblage de la matrice mitochondriale, {Dap} pour la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique sous l'effet de changements de transporteurs induits par le stress, et {Cha} pour la stabilité du microenvironnement oxydatif microglial. Tous les échafaudages échappent aux protéases (résidus D, cyclisation, PTM) et leur caractère unique a été validé.

### **139/ Dermatite (Dermatitis)**

L'eczéma atopique ou dermatite atopique est une maladie cutanée prurigineuse (provoquant des démangeaisons) chronique, évoluant par poussées

Les peptides proposés ciblent les axes thérapeutiques clés de la dermatite, notamment l'action antimicrobienne contre les agents pathogènes cutanés, les effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation, les mécanismes immunomodulateurs pour équilibrer la réponse immunitaire, la réparation de la barrière cutanée pour la renforcer, les effets antiprurigineux pour soulager les démangeaisons et les propriétés antioxydantes pour réduire le stress oxydatif. Ces axes traitent les éruptions cutanées, les démangeaisons, les rougeurs et l'inflammation sous-jacente. Les 10 premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour la dermatite et les affections cutanées associées ; les 2 derniers sont des peptides conçus pour compléter la couverture d'une action prolongée et d'une stabilité améliorée. Les peptides conçus sont signalés comme tels.

#### **140/ Détoxification (fluorure) - Detox (Fluoride)**

La détoxification du fluorure consiste à éliminer l'excès qui peut s'accumuler à partir de sources telles que l'eau ou les produits dentaires, entraînant des problèmes comme la fluorose, le stress oxydatif et la neurotoxicité. Justification mécanistique : des peptides sont proposés pour agir sur des axes clés, notamment la chélation des ions fluorure, l'amélioration de l'excrétion rénale, la protection antioxydante, le soutien de la santé osseuse, la neuroprotection et la détoxification hépatique. Les peptides déjà utilisés sont privilégiés lorsqu'ils sont disponibles (par exemple, les antioxydants comme le glutathion pour l'axe du stress oxydatif), en fonction de leurs rôles connus dans les voies de détoxification, issus de sources de connaissances préétablies telles que les résumés PubMed sur les peptides antioxydants et les agents détoxifiants. Pour les axes pour lesquels il n'existe pas de peptides déjà utilisés (la plupart ici, car les thérapies peptidiques spécifiques au fluorure ne sont pas établies), des peptides de synthèse sont utilisés comme solution de repli, signalés par la mention [Synthétisés]. Ces peptides de synthèse intègrent des motifs favorisant la liaison aux ions (par exemple, des résidus chargés), l'activité antioxydante (par exemple, une forte concentration en histidine) ou l'excrétion (par exemple, des séquences de type diurétique). Leur conception repose sur une biodisponibilité orale, une faible toxicité et des modes d'action tels que la neutralisation des radicaux libres ou la modulation enzymatique. Sur le plan physico-chimique, ils présentent tous une stabilité au pH, une masse moléculaire comprise entre 500 et 2 500 Da et une solubilité améliorée.

#### **141/ Détoxification (générale) – Detox (general)**

La détoxification générale désigne l'ensemble des processus par lesquels l'organisme neutralise et élimine les toxines, notamment les métaux lourds, les xénobiotiques, les polluants environnementaux, les mycotoxines et les endotoxines. Ces processus s'effectuent principalement par le métabolisme hépatique (phases I et II), l'excrétion rénale et l'élimination intestinale. Ils sont souvent altérés par le stress oxydatif, l'inflammation ou une surcharge, entraînant fatigue, dysfonctionnement hépatique ou maladies chroniques. Mécanisme d'action : Les polypeptides ciblent la défense antioxydante pour neutraliser les radicaux libres, la chélation des métaux lourds pour leur élimination, l'hépatoprotection pour soutenir les enzymes hépatiques, les voies anti-inflammatoires pour réduire les effets des cytokines, la modulation immunitaire pour une meilleure clairance, l'axe intestin-foie pour l'intégrité de la barrière intestinale, l'action antimicrobienne contre les microbes producteurs de toxines et la régulation des ions métalliques pour prévenir la surcharge. Ils peuvent être administrés par voie orale ou injectable, présentent une spécificité élevée et des effets secondaires minimes, d'après la pharmacocinétique des peptides. Les polypeptides conçus (peptides 11 et 12) sont destinés à la dégradation des toxines environnementales et au soutien de la méthylation, et utilisent des résidus non standard pour une meilleure stabilité et efficacité.

## **142/ Détoxification (système glymphatique) – Detox (glymphatic system)**

La détoxification (système glymphatique) vise à optimiser le fonctionnement du système glymphatique cérébral pour éliminer les déchets métaboliques, les toxines et les agrégats protéiques tels que les protéines bêta-amyloïde et tau. Ce processus est crucial pour prévenir la neurodégénérescence, le déclin cognitif et des maladies comme la maladie d'Alzheimer. Son altération est liée au vieillissement, à un sommeil de mauvaise qualité, à l'inflammation ou à des problèmes vasculaires.

Mécanisme d'action : Les polypeptides agissent sur différents axes, notamment la modulation de l'AQP4, la réduction de la neuroinflammation, l'amélioration du sommeil, l'amélioration de la fonction cérébrovasculaire, l'élimination des agrégats protéiques, la promotion de l'autophagie et le soutien du système lymphatique méningé. Par exemple, l'activation de l'AQP4 favorise la circulation des fluides, la suppression des cytokines réduit l'obstruction et la stimulation de l'autophagie stimule la détoxification intracellulaire. La faisabilité de cette approche repose sur des mécanismes neuroprotecteurs, et des considérations relatives à la stabilité et à la pénétration cérébrale sont prises en compte. Les polypeptides conçus (indiqués ci-dessous) sont des prototypes comportant des résidus non standard pour une efficacité ciblée.

## **143/ Détoxification (oxyde de graphène) – Detox (graphene oxide)**

L'oxyde de graphène de taille nanométrique (USGO) ne présenterait pas de risque sauf sa structure fine et légère de taille micrométrique (LGO) qui peut pénétrer facilement dans les poumons (menace similaire à de la poussière ou fibre d'amiante) et s'accrocher aux organes internes.

La détoxification de l'oxyde de graphène repose sur la neutralisation de sa toxicité potentielle par la réduction du stress oxydatif, l'atténuation de l'inflammation et la facilitation de son élimination par l'organisme. Mécanisme d'action : les peptides ciblent différents axes, tels que la protection antioxydante contre les espèces réactives de l'oxygène, la liaison directe à l'oxyde de graphène pour sa séquestration et son excrétion, la modulation anti-inflammatoire pour atténuer les lésions tissulaires, les mécanismes de chélation pour l'élimination des nanomatériaux, l'immunomodulation pour réguler les réactions immunitaires excessives et la protection cellulaire pour optimiser les voies de détoxification. Les dix premiers sont des peptides existants, validés pour ces propriétés dans des études pertinentes. Les deux derniers sont des peptides de synthèse conçus pour couvrir davantage les axes de biodégradation et de liaison (indiqués comme tels). (Voir aussi N°150/)

## **144/ Détoxification (métaux lourds) – Detox (Heavy metal)**

Ces peptides agissent principalement sur la détoxification des métaux lourds en chélatant les métaux toxiques pour faciliter leur élimination, en offrant une protection antioxydante contre le stress oxydatif, en réduisant l'inflammation, en soutenant les fonctions hépatique et rénale, en renforçant la réponse immunitaire et en favorisant la réparation tissulaire. Le glutathion et les phytochélatines se lient aux métaux via les thiols de cystéine, les phosphopeptides de caséine utilisent les sérines phosphorylées pour la coordination des métaux, tandis que le BPC-157 et le LL-37 offrent des effets régénérateurs et immunomodulateurs pour protéger les organes et atténuer les dommages. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique et clinique, et leur biocompatibilité, leur solubilité en milieu aqueux et leur faible immunogénicité présentent une grande faisabilité. La stabilité en fonction du pH et la possibilité d'une administration orale ou injectable sont des points à prendre en compte. (Voir aussi N° 152/)

#### **145/ Détoxification (venin de serpent) – Detox (snake venom)**

Ces peptides ciblent principalement la détoxification du venin de serpent en neutralisant directement ses toxines par liaison et inhibition de composants tels que les métalloprotéinases, les phospholipases et les neurotoxines. Ils offrent une protection antioxydante contre le stress oxydatif induit par le venin, réduisent l'inflammation et l'œdème, favorisent la réparation et la régénération tissulaires, modulent les réponses immunitaires pour prévenir les infections secondaires et soutiennent les fonctions organiques, notamment la protection du foie et des reins. Des peptides comme LTNF-11 et LTNF-15 inhibent directement la létalité du venin, tandis que les cathélicidines exercent des effets antimicrobiens et immunomodulateurs pour atténuer les complications. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique et clinique, et leur origine naturelle, leur solubilité aqueuse et leur faible immunogénicité leur confèrent une grande faisabilité. Parmi les points à considérer figurent la stabilité enzymatique, la possibilité d'une administration injectable ou topique et l'activité dépendante du pH. (Voir aussi N°150/)

#### **146/ Détoxification des COVs (Composants Organiques Volatils) – Detox (VOCs)**

La détoxification des composés organiques volatils (COV) vise à lutter contre l'exposition à des substances chimiques nocives telles que le benzène, le toluène et le formaldéhyde, qui peuvent induire un stress oxydatif, des lésions hépatiques, des troubles respiratoires, une neurotoxicité et une inflammation. Mécanisme d'action : des peptides sont proposés pour agir sur différents axes, notamment la défense antioxydante, l'induction des enzymes hépatiques, l'amélioration de la clairance rénale, la protection respiratoire, la neuroprotection, le soutien immunitaire, les effets anti-inflammatoires et la liaison/chélation des COV. Les peptides déjà utilisés sont sélectionnés en priorité en fonction des connaissances préétablies issues de sources telles que PubMed sur les peptides détoxifiants et antioxydants (par exemple, le glutathion pour le stress oxydatif, la carnosine pour la protection contre les métaux et les produits chimiques). Pour les axes ne disposant pas de peptides déjà utilisés (principalement spécifiques aux COV, les thérapies directes étant limitées), des peptides de synthèse sont utilisés comme solution de repli, signalés par la mention [Synthétisés]. Ces peptides intègrent des motifs tels que la cystéine pour la liaison, l'histidine pour l'antioxydation ou des résidus chargés pour l'excrétion, leur formulation étant justifiée par leur facilité d'administration orale, leur faible immunogénicité et des actions comme la neutralisation des radicaux libres ou la modulation du CYP450. Sur le plan physico-chimique, ils sont conçus pour une stabilité à pH physiologique, un poids moléculaire de 600 à 2 000 Da et une hydrophilie accrue. (Voir aussi N°150/)

#### **147/ Détoxification CEM (Champs électromagnétique) – Detox EMF (Electro-Motrice Force)**

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour la détoxification des champs électromagnétiques (CEM), notamment la protection antioxydante contre le stress oxydatif induit par les CEM, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation liée à l'exposition aux CEM, des mécanismes neuroprotecteurs pour préserver les tissus nerveux, la protection et la réparation cellulaires des dommages causés par les CEM, et la modulation de l'équilibre ionique perturbé par les CEM. Ces axes permettent de lutter contre le stress oxydatif, l'inflammation et les perturbations cellulaires causées par les champs électromagnétiques. Les huit premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour leur radioprotection, leur activité antioxydante et leurs effets connexes applicables à la détoxification des CEM ; les quatre derniers sont des peptides de synthèse conçus

pour compléter la couverture en matière de modulation ionique et améliorer la stabilité pour une protection durable. Ces peptides de synthèse sont clairement identifiés. (Voir aussi N°150/)

### **148/ Détoxification des reins et du foie - Detox Kidneys & liver**

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour la détoxification des reins et du foie, notamment la protection antioxydante contre le stress oxydatif, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation des organes, des mécanismes hépatoprotecteurs pour prévenir les lésions hépatiques, des actions néphroprotectrices pour préserver la fonction rénale, la modulation des enzymes de détoxification et des propriétés antifibrotiques pour inhiber la cicatrisation. Ces axes contribuent à l'élimination des toxines, à la régénération des organes et au soutien global de la détoxification. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour la protection du foie et des reins ; les deux derniers sont des peptides conçus pour compléter l'action sur la modulation enzymatique et assurer une stabilité cyclique prolongée, favorisant ainsi une détoxification optimisée. (Voir aussi N°150/)

### **149/ Détoxification lymphatique - Detox lymphs**

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour la détoxification lymphatique, notamment la stimulation du drainage lymphatique pour améliorer la circulation, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation, une action antimicrobienne pour éliminer les agents pathogènes, la modulation immunitaire pour optimiser la détoxification et des propriétés antioxydantes pour atténuer le stress. Ces axes contribuent à l'élimination des toxines, à la santé des ganglions lymphatiques et à la détoxification globale du système lymphatique. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour leurs effets sur la santé lymphatique et la détoxification ; les deux derniers sont des peptides de synthèse destinés à compléter l'étude de la modulation du tonus vasculaire et à prolonger l'action. Ces peptides de synthèse sont clairement identifiés. (Voir aussi N°150/)

### **150/ Détoxification des microplastiques – Detox microplastic**

Les microplastiques sont des polluants environnementaux omniprésents qui s'accumulent dans l'organisme par ingestion, inhalation et absorption, entraînant stress oxydatif, inflammation, lésions organiques, altération de la barrière intestinale et perturbation des processus de détoxification. Mécanisme d'action : Les peptides ciblent des axes clés tels que la défense antioxydante pour réduire les dommages oxydatifs, des actions anti-inflammatoires pour atténuer l'inflammation tissulaire, le soutien hépatique pour une détoxification améliorée, la protection de la barrière intestinale pour prévenir toute absorption supplémentaire et la liaison spécifique aux microplastiques pour leur séquestration et leur excrétion. Les 10 premiers peptides sont des exemples concrets dont les fonctions ont été validées pour la détoxification des microplastiques, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour une liaison directe aux microplastiques afin d'assurer une couverture complète. (Voir aussi N°150/)

### **151/ Aide à la détoxification – Detox support**

Le soutien à la détoxification repose sur des mécanismes tels que la chélation des métaux lourds, l'activation des enzymes de détoxification hépatiques et rénales, la protection antioxydante contre le stress oxydatif, la réduction de l'inflammation dans les organes de détoxification, la promotion de la régénération tissulaire hépatique et rénale, la modulation des voies métaboliques d'élimination des toxines, le soutien des processus de détoxification de phase I/II, le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale pour limiter la pénétration des toxines et la modulation immunitaire pour favoriser leur élimination. Les cibles biologiques comprennent les sites de liaison aux métaux (par exemple, les groupements thiols), les enzymes liées au glutathion, les récepteurs inflammatoires et les facteurs de croissance régénérateurs. Les peptides proposés ciblent ces cibles par chélation via les résidus de cystéine, régulation positive des enzymes, agonisme des récepteurs et signalisation anti-inflammatoire. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (issus de la littérature, d'études précliniques ou cliniques telles que des articles de PMC et des brevets), couvrant l'ensemble de la pathologie sans approche conceptuelle. Leurs modes d'action incluent la formation de complexes métalliques stables pour l'excrétion, la protection des hépatocytes et des néphrons, la réduction des espèces réactives de l'oxygène et l'amélioration de la clairance métabolique. Considérations physicochimiques : les peptides courts comme le GHK ont une biodisponibilité élevée ; les plus longs comme le LL-37 présentent des propriétés amphipathiques pour la pénétration membranaire ; la pharmacodynamique favorise les voies orale ou injectable pour les effets de détoxification systémiques.

### **152/ Détoxification du téflon – Detox teflon**

La source principale de cette intoxication vient du traitement de l'anti adhérence des ustensiles de cuisine exposés à la flamme de cuisson des aliments.

Le téflon, nom commercial du polytétrafluoroéthylène (PTFE), est associé à l'exposition aux substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS), des toxines environnementales persistantes qui s'accumulent dans l'organisme et entraînent des lésions hépatiques et rénales, une inflammation, un stress oxydatif, un dérèglement immunitaire et des perturbations endocriniennes. Les peptides proposés agissent sur ces effets par divers mécanismes, tels que la liaison directe aux toxines, l'amélioration des voies d'excrétion hépatique et rénale, la réduction de l'inflammation et des dommages oxydatifs, la modulation immunitaire et le rétablissement de l'équilibre endocrinien. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets ayant démontré leur potentiel thérapeutique dans des contextes de détoxification et de protection similaires, tandis que les deux derniers sont des peptides conçus conceptuellement pour cibler spécifiquement la liaison aux PFAS et la modulation endocrinienne, domaines où les options thérapeutiques actuelles sont limitées. (Voir aussi N°150/)

### **153/ Élimination des toxines – Detox toxin elimination**

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour l'élimination des toxines et la détoxification, notamment la chélation des métaux lourds, la protection antioxydante, l'amélioration de la détoxification hépatique et rénale, la fixation des toxines bactériennes et les effets anti-inflammatoires. Ces axes concernent la fixation, la neutralisation et l'élimination des toxines de l'organisme. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour la détoxification ; les deux derniers sont des peptides de synthèse conçus pour compléter l'étude de la modulation ionique et d'une action prolongée. Ces derniers sont clairement identifiés. (Voir aussi N°150/)

### **154/ Diabète insipide (Diabetes Insipidus)**

L'incapacité du cerveau à produire de la Vasopressine conduit à un état appelé Diabète Insipide ou Diabète « à l'eau » (appelé encore D.I. Central ou DIC).

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques du diabète insipide, notamment l'action antidiurétique pour réduire la production d'urine et la soif, la modulation des récepteurs de la vasopressine pour restaurer la réabsorption rénale de l'eau, l'action anti-inflammatoire pour traiter les causes néphrogéniques, la réparation tissulaire pour traiter les lésions sous-jacentes, la modulation de la douleur pour soulager les symptômes, l'immunomodulation pour les aspects auto-immuns et la régulation métabolique. Les peptides conçus sont marqués et complètent les mécanismes antioxydants et régénératifs supplémentaires.

### **155/ Neuropathie périphérique diabétique - Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN)**

Les nerfs périphériques qui permettent de commander les muscles et d'assurer la sensibilité cutanée en particulier au niveau des mains, des jambes et des pieds. On parle de neuropathie périphérique. Celle-ci peut entraîner une perte de la sensibilité et favoriser ainsi la survenue de plaies parfaitement indolores surtout au niveau des pieds. Cette neuropathie peut également s'accompagner de douleurs fréquemment très pénibles, souvent nocturnes et de traitement difficile.

Certains nerfs peuvent être touchés par la neuropathie de façon isolée (mononeuropathie) entraînant des douleurs et une diminution de la force musculaire au niveau des membres inférieurs (cruralgie ou sciatique) ou des nerfs moteurs oculaires.

Intervention multiaxiale ciblant le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, l'accumulation de produits finaux de glycation avancée (AGE), la signalisation des cytokines pro-inflammatoires, le déficit énergétique axonal, la dédifférenciation des cellules de Schwann, l'ischémie vasculaire et l'hyper-excitabilité des canaux nociceptifs.

La physiopathologie de la DPN implique :

- (1) une surcharge en ROS (Reactive Oxygen Species and oxidative stress) induite par l'hyperglycémie et des dommages à l'ADN mitochondrial ;
- (2) l'activation de l'axe AGE/RAGE déclenchant la libération de cytokines médiée par NF- $\kappa$ B ;
- (3) une surcharge de la voie du sorbitol -> épuisement du NADPH et déséquilibre redox ;
- (4) un stress métabolique des cellules de Schwann conduisant à la démyélinisation ;
- (5) une réduction du flux sanguin nerveux via un NO endothélial défectueux ;
- (6) une hyper-excitabilité TRPV1/Nav1.7 générant une douleur brûlante ;
- (7) une perte de soutien neurotrophique (NGF, IGF-1).

### **156/ Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) - Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)**

L'ensemble de peptides cible les axes thérapeutiques clés du DLBCL, notamment la perturbation membranaire, l'inhibition de BCL6, l'inhibition de BCL10, l'inhibition de la signalisation NF- $\kappa$ B, l'induction de l'apoptose et l'immunomodulation ; les peptides 7 à 10 sont conçus pour couvrir la réactivation de p53, l'anti-prolifération, l'anti-angiogenèse et le ciblage de la signalisation des cellules B. (Voir aussi N° 130/)

### **157/ Soutien du système digestif (Digestive system support)**

L'ensemble de peptides agit sur les fonctions essentielles du système digestif, notamment l'intégrité de la barrière muqueuse, la modulation inflammatoire dans les tissus intestinaux, la promotion de l'équilibre du microbiome, la régulation de la motilité, l'amélioration de la fonction sécrétoire et la

signalisation régénératrice épithéliale. Chaque peptide cible un axe distinct : renforcement des jonctions serrées (via des motifs sérine/thréonine phosphorylés), suppression de la voie NF- $\kappa$ B (séquences riches en cystéine avec mimétisme disulfure), modulation de l'adhérence bactérienne (modèles de charge cationique), interaction avec les récepteurs de la cholécystokinine, acidification mimétique de la sécrétine et signalisation du facteur de croissance de type EGF, assurant ainsi une couverture complète de la santé digestive, de la protection de la barrière à la réparation des tissus.

## 158/ Diplopie (vision double) - Diplopia (Double Vision)

La diplopie résulte d'un désalignement des axes visuels dû à une coordination déficiente des muscles extraoculaires (EOM), à un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire (NMJ) ou à une perturbation de la voie oculomotrice centrale. Les étiologies primaires comprennent : la myasthénie grave (MG), la maladie oculaire thyroïdienne (TED), les paralysies des nerfs crâniens (CN III/IV/VI) et l'ophtalmoplégie internucléaire (INO). Les axes physiopathologiques fondamentaux comprennent :

1. « Déficit de signalisation neurotrophique ou neuroprotectrice » - Altération de la signalisation agrin-MuSK-LRP4 au niveau de la jonction neuromusculaire, entraînant un dysfonctionnement du regroupement des récepteurs de l'acétylcholine (AChR) et une simplification de la plaque terminale.
2. « Dysrégulation de la modulation immunitaire » - Les auto-anticorps dirigés contre l'AChR (MG), le MuSK (MG) ou l'IGF-1R (TED) provoquent des lésions médiées par le complément et une activation des fibroblastes orbitaires induite par les cytokines.
3. « Altération de la modulation des canaux ioniques ou des transporteurs » - La réduction de la densité des canaux calciques voltage-dépendants (CaV2.1) au niveau des terminaisons présynaptiques limite la libération des vésicules d'ACh ; l'altération de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase dans les muscles extraoculaires affecte la cinétique de repolarisation.
4. « Déficit d'action anti-inflammatoire » - Fibrose orbitaire dans le TED induite par la surproduction d'IL-16, de TNF- $\alpha$  et d'hyaluronane stimulée par le TSHR par les fibroblastes.
5. « Défaillance de la stabilité mitochondriale » - Dans l'ophtalmoplégie externe progressive c6. « Échec du remodelage ECM / restriction de la fibrose » - L'adipogenèse et le dépôt de glycosaminoglycanes dans le TED limitent l'excursion de l'EOM et provoquent une myopathie restrictive.
6. « Échec du remodelage ECM / restriction de la fibrose » - L'adipogenèse et le dépôt de glycosaminoglycanes dans le TED limitent l'excursion de l'EOM et provoquent une myopathie restrictive. chronique (CPEO), les délétions de l'ADNmt altèrent la phosphorylation oxydative des muscles.

## 159/ Dégénérescence discale (Disc degeneration)

La dégénérescence discale, principalement la dégénérescence des disques intervertébraux, implique des mécanismes clés tels que la dégradation de la matrice extracellulaire, l'inflammation via des cytokines comme le TGF- $\beta$  et l'IL-1 $\beta$ , l'apoptose des cellules du noyau pulpeux, le stress oxydatif, l'altération de la synthèse des protéoglycanes et du collagène, et la réduction de la régénération tissulaire. Les cibles biologiques comprennent les voies TGF- $\beta$ , la signalisation Akt pour la survie cellulaire, les agrégats de protéoglycanes, les protéines séquestrant l'actine et les échafaudages auto-assemblés pour la formation d'hydrogel. Les peptides proposés ciblent ces éléments par des actions anti-inflammatoires, la promotion de la production de matrice, des effets anti-apoptotiques et un soutien structurel pour l'ingénierie tissulaire. Les 10 peptides ont tous été validés dans le monde réel (à partir de sources cliniques, précliniques ou bibliographiques telles que des articles PMC et des revues), couvrant ainsi l'ensemble de la pathologie. Leurs modes d'action comprennent la régulation à la baisse du TGF- $\beta$ , l'activation de l'Akt pour la protection, la

stimulation de la synthèse de l'agrécan, la prévention de la mort cellulaire et la formation d'hydrogels injectables pour la restauration discale. Considérations physicochimiques : les peptides linéaires comme le BPC-157 offrent une stabilité ; les formes amidées améliorent la demi-vie ; les peptides plus longs comme la thymosine bêta-4 ont des extrémités N-terminales acétylées pour la protection ; la pharmacodynamique favorise l'injection intradiscale ou l'administration systémique pour des effets régénératifs.

### **160/ Diverticulite (Diverticulitis)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la diverticulite, notamment l'anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation du côlon, la cicatrisation des tissus pour réparer les lésions diverticulaires, la modulation de la douleur pour soulager les douleurs abdominales, la régulation de la motilité intestinale pour améliorer le fonctionnement intestinal, l'antimicrobien pour lutter contre les infections et l'immunomodulation pour équilibrer les réponses immunitaires. Les peptides conçus sont signalés et fournissent des compléments conceptuels pour les mécanismes antioxydants et antifibrotiques.

### **161/ Conduit auditif sec et croûteux (Dry & Crusty Ear Canal)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le conduit auditif sec et croûteux, notamment la protection antimicrobienne pour prévenir les infections, les actions anti-inflammatoires pour réduire l'irritation, la promotion de la réparation de la barrière cutanée pour l'hydratation, la stimulation de la régénération tissulaire pour la cicatrisation, les effets antioxydants pour atténuer le stress oxydatif et le remodelage global de la peau. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur la barrière cutanée et la peau sèche, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture dans les axes antioxydants et régénératifs, comme indiqué.

### **162/ Dystrophie musculaire de Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy)**

Myopathie de Duchenne et dystrophine. La myopathie de Duchenne (DMD) est une affection génétique grave qui touche toute la musculature. Elle résulte de mutation(s) affectant le gène de la dystrophine, localisé sur le chromosome X, et touche les garçons (1/3500 naissances masculines). La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie génétique entraînant une dégénérescence musculaire progressive, une faiblesse, une inflammation, une fibrose, un stress oxydatif et des complications au niveau des muscles cardiaques et respiratoires. Les principaux axes thérapeutiques comprennent la régénération et la réparation musculaires, la promotion de la croissance, les effets anti-inflammatoires, les actions anti-fibrotiques, l'immunomodulation, la protection antioxydante et la stabilisation neuromusculaire. Les peptides proposés donnent la priorité aux exemples validés dans le monde réel, complétés par des peptides conçus (peptides 8, 9 et 10 ; signalés comme conçus) afin d'assurer une couverture complète de tous les axes.

### **163/ Dyspareunie (Dyspareunia)**

La dyspareunie, ou rapports sexuels douloureux (principalement chez la femme), implique des interactions complexes entre l'inflammation neurogène, l'atrophie tissulaire et l'hypertonie du

plancher pelvien. Les axes thérapeutiques abordés comprennent le système N/OFQ pour la modulation nociceptive, la voie de la substance P pour la douleur neurogène et le remodelage tissulaire via des peptides stimulant le collagène. Les peptides [11] et [12] sont conçus pour cibler respectivement la signalisation du facteur de croissance nerveuse (NGF) et la spasticité myogénique.

### **164/ Dysphagie (difficulté à avaler) - Dysphagia (Difficulty Swallowing)**

Ces peptides traitent principalement la dysphagie en favorisant la réparation et la régénération des tissus, en réduisant l'inflammation, en améliorant la motilité œsophagienne et la fonction sphinctérienne, en assurant une neuroprotection, en modulant les réponses immunitaires et en offrant une protection antioxydante et antimicrobienne. Le BPC-157 et la thymosine {bêta}-4 facilitent la guérison des lésions œsophagiennes, le VIP et la motiline améliorent la motilité et la relaxation, la substance P favorise le réflexe de déglutition, le LL-37 et le CGRP ont des effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs ; les peptides conçus complètent ces actions avec des effets neuroprotecteurs, antioxydants et analgésiques ciblés. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique et clinique, avec une faisabilité élevée due à la biocompatibilité, la solubilité et les options d'administration ; les considérations incluent la stabilité et les méthodes d'administration.

### **165/ Cire d'oreille (cérumen) – Ear wax (earwax)**

Les peptides ciblent les mécanismes clés de la cire d'oreille, tels que l'activité antimicrobienne pour prévenir les infections dues à l'accumulation, les effets anti-inflammatoires pour réduire l'irritation, la promotion de la réparation et de la cicatrisation des tissus, et la modulation des réponses immunitaires pour favoriser la santé du conduit auditif. Les peptides 9 et 10 sont conçus.

### **166/ Eczéma (Eczema)**

L'eczéma (dermatite atopique) implique des mécanismes clés tels que le dysfonctionnement de la barrière cutanée, une réponse immunitaire Th2 excessive, une inflammation chronique, une dysbiose microbienne avec prolifération de *S. aureus*, un stress oxydatif et une altération de la cicatrisation des plaies. Les cibles biologiques comprennent les voies NF- $\kappa$ B et STAT pour l'inflammation, les déficiences en peptides antimicrobiens et les récepteurs de cytokines tels que IL-4/IL-13. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes par une modulation anti-inflammatoire, une activité antimicrobienne directe, la restauration de la barrière et l'immunomodulation. Les 10 peptides ont tous été validés dans le monde réel (à partir d'essais cliniques, de modèles précliniques ou de sources bibliographiques telles que les articles PubMed et PMC), couvrant ainsi la pathologie de manière exhaustive sans conceptions théoriques. Les modes d'action comprennent la perturbation de la membrane pour des effets bactéricides, la suppression de la signalisation pro-inflammatoire et la promotion de la réparation épithéliale. Considérations physicochimiques : les peptides cationiques comme l'omiganan présentent une forte affinité pour les membranes ; les formes amidées améliorent la stabilité ; la pharmacodynamique favorise l'application topique pour des effets cutanés localisés.

### **167/ Œdème (causé par le cancer) - Edema (Caused By Cancer)**

Cette affection implique un œdème ou un lymphœdème lié au cancer, résultant d'une obstruction lymphatique, d'une inflammation ou des effets d'une tumeur entraînant une accumulation de liquide.

Justification mécanistique : les polypeptides ciblent la lymphangiogenèse afin de rétablir la circulation lymphatique, de réduire l'inflammation pour diminuer le gonflement des tissus, d'inhiber la fibrose pour empêcher l'accumulation de tissu cicatriciel et de moduler l'équilibre hydrique. Les polypeptides conçus complètent les options disponibles dans le monde réel, qui sont limitées, en se concentrant sur les mécanismes antifibrotiques.

### **168/ Œdème/hydropisie des jambes (Edema dropsy in the legs)**

Œdème/hydropisie des jambes (œdème périphérique associé à une insuffisance veineuse chronique)

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour traiter l'œdème/l'hydropisie des jambes associé à une insuffisance veineuse chronique, notamment les propriétés anti-inflammatoires, vasoprotectrices, diurétiques, cicatrisantes, antimicrobiennes, lymphatiques et de régulation vasculaire. Les peptides réels sont prioritaires, les peptides conçus (peptides 11-12) servant de compléments pour une couverture complète. Les justifications scientifiques comprennent des modes d'action validés par la littérature, une faisabilité confirmée par l'utilisation clinique ou une conception conceptuelle respectant les propriétés physicochimiques telles que la stabilité et la biodisponibilité.

### **169/ Syndrome d'Edwards (Edwards' syndrome)**

La trisomie 18 est une maladie chromosomique, dû à la présence d'un chromosome 18 surnuméraire. Les nourrissons atteints de **trisomie 18** ont un taux de mortalité élevé, secondaire aux malformations létales associées à ce syndrome.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le syndrome d'Edwards, notamment des actions neuroprotectrices visant à atténuer les retards de développement, des effets anti-apoptotiques et antioxydants visant à réduire la mort cellulaire et le stress oxydatif, un soutien cardiaque pour les malformations cardiaques congénitales, la promotion de la santé osseuse pour les anomalies squelettiques et la gestion globale des symptômes. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur les troubles chromosomiques et les symptômes associés, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture dans les axes anti-inflammatoire et régénératif, comme prévu.

### **170/ Syndrome d'Ehlers-Danlos (Ehlers-Danlos Syndrome)**

Les premiers signes du syndrome d'Ehlers-Danlos sont : manifestations bronchiques avec essoufflement et crises asthmatiformes, blocages respiratoires et douleurs thoraciques, Troubles cardio-vasculaires (tension basse, fuites valvulaires, anévrismes ou ruptures artérielles, contre-indiquant formellement les manipulations cervicales).

Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) englobe des mécanismes tels que la synthèse défectueuse du collagène entraînant une fragilité des tissus conjonctifs, une hypermobilité et une instabilité articulaire, des douleurs chroniques liées à des problèmes musculo-squelettiques, une fragilité vasculaire (dans le SEDv), une inflammation, un stress oxydatif, une altération de la cicatrisation des plaies et une dysmotilité gastro-intestinale. Les cibles biologiques comprennent les enzymes de réticulation du collagène, les récepteurs des facteurs de croissance, les cytokines inflammatoires et les protéines de liaison à l'actine. Les peptides proposés ciblent ces axes en favorisant la régénération tissulaire, la modulation anti-inflammatoire, l'amélioration de la production de collagène et le soulagement de la douleur. Les 10 peptides ont tous été validés dans le monde réel (à partir d'études précliniques, de la littérature ou d'applications rapportées par les utilisateurs dans les communautés

EDS, telles que les forums et les contextes de médecine régénérative), couvrant ainsi la maladie de manière exhaustive sans conceptions théoriques. Leurs modes d'action comprennent la stimulation de l'activité des fibroblastes pour le remodelage de la matrice, la réduction de l'inflammation induite par les cytokines et le soutien de l'intégrité vasculaire. Considérations physicochimiques : la plupart sont linéaires, leur longueur favorisant la biodisponibilité ; ceux conjugués au cuivre, comme le GHK-Cu, renforcent l'activité enzymatique ; la pharmacodynamique suggère une administration sous-cutanée ou topique pour des effets systémiques ou localisés.

### **171/ Équilibre émotionnel (Emotional balance)**

L'équilibre émotionnel consiste à maintenir une humeur stable, à gérer efficacement le stress, l'anxiété et les réactions émotionnelles afin de favoriser le bien-être mental général. Les perturbations peuvent entraîner des troubles tels que l'anxiété, la dépression ou le stress chronique. Justification mécanistique : les peptides influencent l'équilibre émotionnel en modulant des voies clés, notamment la libération de neurotransmetteurs (par exemple, la sérotonine, la dopamine, le GABA), la régulation hormonale (par exemple, l'axe HPA via la modulation du cortisol), la signalisation des neuropeptides pour les liens sociaux et la résilience au stress, la neuroprotection, les effets anti-inflammatoires et la régulation du sommeil. Les peptides proposés agissent de manière globale sur ces axes : l'ocytocine pour la réduction de l'anxiété et les liens sociaux, la vasopressine pour le stress et la mobilisation émotionnelle, la tachykinine pour l'humeur et les émotions liées à la douleur, le NPY pour l'anxiété et la récompense, la galanine pour la stabilisation de l'humeur, le VIP pour la relaxation et l'équilibre autonome, le CCK pour l'anxiété et les émotions liées à la satiété, le DSIP pour la récupération émotionnelle induite par le sommeil, Selank pour les effets anxiolytiques directs, Bremelanotide pour l'amélioration émotionnelle et motivationnelle. Les peptides conçus complètent en ciblant des axes neuroprotecteurs et anti-inflammatoires supplémentaires.

### **172/ Emphysème (Emphysema)**

L'emphysème est une affection pulmonaire chronique caractérisée par un élargissement irréversible des espaces aériens distaux aux bronchioles terminales dû à la destruction de la paroi alvéolaire, entraînant une réduction des échanges gazeux, un essoufflement et une susceptibilité aux infections. Justification mécanistique : les peptides agissent sur la suppression de l'inflammation, la régénération alvéolaire, la réduction du stress oxydatif, le rétablissement de l'équilibre protéase-antiprotéase, la bronchodilatation, la défense antimicrobienne et les effets antifibrotiques. Les peptides réels issus d'études pulmonaires validées sont prioritaires ; les peptides conçus sont signalés pour une immunomodulation améliorée et une meilleure couverture de la régulation du mucus.

### **173/ Encéphalite (Encephalitis)**

L'encéphalite est une inflammation du tissu cérébral, généralement déclenchée par des infections virales (par exemple, l'herpès simplex, le virus de l'encéphalite japonaise, le virus de l'encéphalite à tiques), des réponses auto-immunes ou d'autres agents pathogènes, entraînant des symptômes tels que fièvre, maux de tête, convulsions et déficits neurologiques. Si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner de graves lésions cérébrales, voire la mort. Justification mécanistique : les peptides proposés agissent sur des axes thérapeutiques clés, notamment l'activité antivirale pour inhiber la réplication et la fixation virales (par exemple, en ciblant les protéines d'enveloppe des virus responsables de l'encéphalite), les effets anti-inflammatoires pour réduire les tempêtes de cytokines et le gonflement du cerveau, l'immunomodulation pour équilibrer les réponses immunitaires et

prévenir l'auto-immunité, la neuroprotection pour protéger les neurones contre les dommages et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique pour améliorer l'administration. Les peptides réels sont classés par ordre de priorité sur la base d'études validées provenant de PubMed et de sources connexes ; les peptides conçus (signalés comme tels) viennent compléter la liste afin d'assurer une couverture complète, en mettant l'accent sur des motifs novateurs avec des résidus non standard pour une spécificité et une faisabilité accrues.

### **174/ Endométriose (Endometriosis)**

L'endométriose est une maladie gynécologique inflammatoire et chronique fréquente qui touche près de 10 % des femmes en âge d'avoir des enfants. Elle se caractérise par la présence, hors de la cavité utérine, de tissu semblable à celui de la muqueuse de l'utérus (appelée endomètre).

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'endométriose, notamment la suppression hormonale pour réduire la croissance des lésions induite par les œstrogènes à l'aide d'analogues de la GnRH, l'anti-inflammatoire pour atténuer l'inflammation chronique, la modulation de la douleur pour soulager les douleurs pelviennes, l'anti-angiogénique pour inhiber la vascularisation des lésions, l'immunomodulation pour supprimer les réponses auto-immunes et la réparation tissulaire pour favoriser la guérison des tissus endométriaux. Les peptides conçus sont marqués et fournissent des compléments conceptuels pour des mécanismes antioxydants et antifibrotiques supplémentaires.

### **175/ Épilepsie (Epilepsy)**

La crise d'épilepsie se caractérise par des manifestations physiques transitoires qui résultent de décharges électriques brusques et excessives d'influx nerveux dans le cerveau, véritables éclairs parcourant de nombreux neurones. Ces décharges apparaissent dans la partie périphérique du cerveau (ou cortex).

Les peptides proposés pour traiter l'épilepsie ciblent plusieurs axes thérapeutiques, notamment l'amélioration GABAergique, la modulation des neuropeptides, l'activation des récepteurs opioïdes, la neuroprotection, les effets anti-inflammatoires et la modulation des canaux ioniques afin de réduire l'activité épileptique et les lésions neuronales. Les peptides 1 à 10 sont des peptides réels dont les effets sur l'épilepsie ont été validés dans la littérature ; les peptides 11 et 12 sont conçus pour couvrir les axes de blocage des canaux ioniques et d'inhibition du glutamate.

### **176/ Virus d'Epstein-Barr (EBV) – Epstein-Bar virus (EBV)**

La plupart des infections à EBV ne provoquent aucun symptôme. La mononucléose infectieuse touche généralement les adolescents et les jeunes adultes infectés par l'EBV. Elle est ainsi nommée en raison de la présence dans le sang d'une quantité importante d'un certain type de globules blancs de grande taille (cellules mononucléées). Les adolescents et les jeunes adultes contractent généralement la mononucléose infectieuse en embrassant une personne infectée par l'EBV.

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un herpèsvirus humain courant qui établit une infection latente à vie dans les cellules B et est associé à la mononucléose infectieuse, à diverses tumeurs malignes telles que les lymphomes et les carcinomes, et à des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques. Justification mécanistique : les polypeptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés, notamment l'inhibition de la latence virale par la stimulation immunitaire contre les antigènes latents, l'induction du cycle lytique pour éliminer les cellules infectées, l'inhibition de l'entrée et de la fusion pour empêcher la propagation virale, et des polypeptides conçus pour la reprogrammation

métabolique et la modulation épigénétique afin de perturber la persistance de l'EBV et l'oncogenèse. Les polypeptides conçus sont signalés lorsqu'ils sont utilisés pour couvrir des axes sous-représentés.

### **177/ Dysfonction érectile (Erectile dysfunction)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour traiter la dysfonction érectile, notamment la vasodilatation pour améliorer le flux sanguin, la modulation de la voie de l'oxyde nitrique pour la relaxation des muscles lisses, la stimulation neurale centrale pour l'excitation sexuelle, l'amélioration de la fonction endothéliale, les propriétés antifibrotiques pour prévenir le remodelage tissulaire, les effets antioxydants pour réduire le stress oxydatif et la régulation hormonale pour la réponse érectile globale. Les 10 premiers peptides sont réels et ont fait l'objet d'études validées sur la dysfonction érectile, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter la couverture des axes antioxydants et antifibrotiques, comme indiqué.

### **178/ Escherichia Coli (Escherichia Coli)**

Escherichia coli est une bactérie Gram négatif couramment présente dans l'intestin, mais qui peut provoquer des infections graves telles que des infections urinaires, des septicémies, des méningites néonatales et des maladies d'origine alimentaire lorsque des souches pathogènes sont impliquées. La justification mécanistique de ces conceptions de polypeptides se concentre sur des axes thérapeutiques clés, notamment la perturbation de la membrane bactérienne par la formation de pores et la perméabilisation, l'inhibition de cibles intracellulaires telles que la synthèse des protéines et de l'ADN par liaison aux ribosomes ou aux acides nucléiques, et le renforcement des réponses immunitaires de l'hôte par la modulation de l'inflammation et le recrutement de cellules immunitaires. Les polypeptides réels sont classés par ordre de priorité sur la base de la littérature validée, couvrant ces axes de manière exhaustive ; les polypeptides conçus (marqués comme D1-cycliques et D2-intracellulaires) sont inclus pour compléter avec de nouveaux motifs incorporant des résidus non standard pour une spécificité et une stabilité accrues contre E. coli, garantissant une large couverture tout en respectant la faisabilité des propriétés physicochimiques telles que la charge, l'hydrophobicité et la solubilité.

### **179/ Sarcome d'Ewing (Ewing sarcoma)**

Le sarcome d'Ewing est un type de cancer qui se développe dans les os ou dans les tissus mous autour des os. Il survient souvent dans la jambe, le bassin, les côtes ou le bras. Les peptides ont été sélectionnés pour cibler plusieurs axes thérapeutiques du sarcome d'Ewing, notamment le ciblage direct de la protéine de fusion EWS-FLI1, l'induction de l'apoptose, la modulation immunitaire, la perturbation de la membrane cellulaire pour une activité antitumorale et la liaison cellulaire pour une administration ciblée. D'autres peptides de synthèse ciblent la voie IGF-1R et l'anti-angiogenèse. Les 10 premiers sont des peptides validés en pratique clinique, tandis que les peptides 11 et 12 sont de synthèse ; la mention « synthétisé » s'applique aux peptides 11 et 12.

### **180/ Corps flottants (opacités du vitré) - Eye Floaters (Vitreous Opacities)**

Les corps flottants sont de petites condensations du corps vitré qui peuvent être perçues lorsque vous regardez un fond lumineux, comme un mur blanc ou un ciel bleu et peuvent se présenter sous différentes formes (petits points, cercles, lignes, toiles d'araignée, filaments...).

Les corps flottants sont principalement dus à la liquéfaction du vitré (synchysis), liée à l'âge ou à une pathologie, à l'agrégation des fibrilles de collagène et au décollement postérieur du vitré (DPV), entraînant des opacités diffusant la lumière. Les principaux axes physiopathologiques sont les suivants :

1. « Remodelage de la matrice extracellulaire / restriction de la fibrose » : Dérégulation du collagène vitréen (principalement de type II, IX, V/XI) et dégradation du réseau d'hyaluronane → agrégation des fibrilles.
2. « Détoxification par stress oxydatif » : La réticulation des protéines vitréennes induite par les ROS (par exemple, via l'oxydation de la méthionine et la nitration du tryptophane) favorise l'agrégation.
3. « Action anti-inflammatoire » : Une inflammation de bas grade (p. ex., IL-6, TNF- $\alpha$ , activation du complément) exacerbe la dégradation de la matrice vitréenne.
4. « Protéostasie / modulation de l'autophagie » : L'élimination des protéines agrégées est altérée en raison d'un renouvellement vitréen réduit et d'une activité chaperonne diminuée (p. ex., dysfonctionnement de l' $\alpha\beta$ -crystalline).
5. « Fonction barrière / intégrité de la muqueuse » : Une altération de l'intégrité de l'interface vitréo-rétinienne favorise l'afflux de cellules inflammatoires et l'opacification.
6. « Modulation de la sénescence » : Les hyalocytes sénescents sécrètent des MMP et des médiateurs inflammatoires qui accélèrent la dégénérescence vitréenne.

### **181/ Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) - [Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy \(FSHD\)](#)**

La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD ou FSH) est une maladie des muscles : une myopathie. Elle se manifeste par une diminution de volume des muscles (amyotrophie) et une faiblesse musculaire qui touchent préférentiellement les muscles du visage (facio), de l'épaule (scapulo) et du bras (humérale) (gêne pour lever les bras, se coiffer ou attraper des objets en hauteur, gonfler les joues, sourire...) mais aussi parfois les muscles des jambes (pieds qui tombent, difficultés pour monter des escaliers, marcher ou se redresser...). En général, les deux côtés du corps ne sont pas atteints de la même façon, on parle d'**asymétrie**.

La stratégie thérapeutique de la FSHD consiste à cibler le principal facteur pathogène, DUX4, tout en favorisant la régénération musculaire et en réduisant l'inflammation et la fibrose secondaires. Parmi les peptides actuellement utilisés, on trouve des sécrétagogues de l'hormone de croissance anabolisante, des inhibiteurs de la myostatine et des facteurs de réparation tissulaire. Les peptides 11 et 12 sont conçus pour cibler le silençage épigénétique et l'inhibition des facteurs de transcription.

### **181b/ Dysfonctionnement fascial ([Fascial dysfunction](#))**

Le dysfonctionnement fascial désigne les altérations du système fascial, notamment les adhérences, la fibrose, l'inflammation et la mobilité réduite, entraînant souvent des douleurs, une diminution de la fonction et des affections telles que le syndrome myofascial ou la fasciite plantaire.

Mécanisme d'action : Les polypeptides ciblent des axes clés tels que la réduction de l'inflammation, la régression de la fibrose, la modulation de la douleur, la restauration de la mobilité, l'amélioration neuromusculaire, la stimulation lymphatique, la correction biomécanique, la régénération, la

neuromodulation et les facteurs psychosociaux ; par exemple, en favorisant la synthèse de collagène, l'angiogénèse et les voies anti-inflammatoires. Leur faisabilité repose sur des études précliniques et cliniques, avec des séquences courtes pour une biodisponibilité et une stabilité optimales. Les polypeptides conçus (indiqués) intègrent des résidus non standard pour une spécificité ciblée.

### **182/ Brûleur de graisses (Fat burn)**

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la combustion des graisses, notamment la lipolyse pour décomposer les graisses, la suppression de l'appétit pour réduire l'apport alimentaire, l'augmentation de la dépense énergétique, la régulation métabolique pour améliorer l'oxydation des graisses, la modulation hormonale pour un meilleur métabolisme des graisses et des effets anti-obésité pour favoriser la perte de poids. Les 10 premiers peptides sont issus d'études cliniques validées sur la combustion des graisses et l'obésité, tandis que les peptides 11 et 12 ont été conçus pour compléter l'action sur les axes antioxydants et métaboliques, comme indiqué.

### **183/ Stéatose hépatique (Fatty liver)**

Stéatose hépatique métabolique : accumulation de graisses dans les cellules du foie ou MASLD. La stéatose hépatique, notamment la MAFLD, implique des mécanismes clés tels que l'accumulation excessive de lipides (stéatose), la résistance à l'insuline, l'inflammation hépatique, le stress oxydatif, la progression de la fibrose, la perturbation du métabolisme lipidique et l'altération de la régénération des hépatocytes. Les cibles biologiques comprennent les récepteurs GLP-1 pour la régulation métabolique, FATP2 pour le transport des acides gras, les voies de synthèse lipidique, les cytokines inflammatoires et les enzymes oxydatives. Les peptides proposés ciblent principalement ces axes par l'intermédiaire de l'agonisme des récepteurs, la modulation de l'expression génique, des actions anti-inflammatoires et de l'hépatoprotection. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (à partir de données cliniques, précliniques ou de la littérature, notamment des études sur les agonistes du GLP-1, les peptides hépatoprotecteurs et des brevets), couvrant ainsi l'ensemble de la pathologie sans nécessiter de conception conceptuelle. Leurs modes d'action comprennent l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la réduction de l'appétit (mimétisme du GLP-1), l'inhibition de l'absorption des graisses et de la lipogénèse, la régulation négative des transporteurs d'acides gras, l'atténuation des dommages oxydatifs et la promotion de la réparation tissulaire. Sur le plan physico-chimique : la plupart sont des peptides linéaires présentant une bonne stabilité ; les plus longs, comme l'Exendine-4, ont une demi-vie prolongée grâce à leur structure ; leur pharmacodynamie privilégie l'administration sous-cutanée pour des effets systémiques sur le métabolisme hépatique.

### **184/ Fibromyalgie (Fibromyalgia)**

Sensibilité thermique : sensation de chaleur ou de froid excessive sans explication. Troubles digestifs : ballonnements, symptômes similaires au syndrome de l'intestin irritable et nausées sont fréquents.

Fourmillements ou engourdissements : certaines personnes rapportent des sensations nerveuses étranges dans les mains ou les pieds. Syndrome des jambes sans repos : besoin irrésistible de bouger les jambes, surtout la nuit. Etc.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la fibromyalgie, notamment la modulation de la douleur via les voies opioïdes et GLP-1, l'action anti-inflammatoire et la réparation tissulaire, la régulation métabolique, la stimulation de l'hormone de croissance et la modulation des neuropeptides. Les peptides conçus sont identifiés et fournissent des pistes de réflexion sur les mécanismes neuroprotecteurs et anti-fatigue.

## 185/ Dysfonctionnement de la tête du péroné (Fibular Head Dysfunction)

L'**articulation tibio-fibulaire supérieure**, appelée encore tibio-péronière supérieure, met en contact la surface articulaire de la tête du péroné avec la surface articulaire tibiale, située à la partie postéro-externe du tibia. Elle se traduit par des douleurs mécaniques de la face latérale du genou en regard de la tête du péroné (fibula) pouvant irradier vers la face latérale de la jambe le long de la diaphyse du péroné.

Les principales cibles biologiques comprennent les ligaments de l'articulation tibio-fibulaire proximale, le nerf péronier, les cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ , les composants de la matrice extracellulaire comme le collagène et les protéoglycanes, les régulateurs de l'apoptose, notamment les protéines de la famille Bcl-2, les générateurs d'espèces réactives de l'oxygène et les canaux ioniques impliqués dans la signalisation de la douleur, tels que TRPV1. Les mécanismes impliqués comprennent les cascades pro-inflammatoires via l'activation de NF- $\kappa$ B, la compression nerveuse entraînant des symptômes neuropathiques, le stress cellulaire induisant l'apoptose dans les tissus articulaires, les dommages oxydatifs dus à l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène et un flux ionique anormal contribuant à l'hypersensibilité à la douleur. Les familles de motifs conceptuels ou types d'échafaudages pertinents comprennent des motifs hélicoïdaux amphipathiques pour la perturbation membranaire des cellules inflammatoires, des échafaudages étendus riches en proline pour l'interaction avec la matrice extracellulaire (MEC), des structures en boucle chargées pour la liaison aux protéines, des motifs cycliques liés par des ponts disulfure pour une stabilité accrue dans l'environnement articulaire, des structures rigides de type polyproline pour la modulation stérique et des chaînes linéaires sensibles à l'oxydoréduction incorporant du sélénium pour une activité antioxydante. Les modes d'action hypothétiques impliquent l'inhibition compétitive de la liaison des cytokines pour réduire l'inflammation, la stabilisation de la MEC pour limiter la fibrose et promouvoir l'intégrité articulaire, un soutien neurotrophique pour prévenir la dégénérescence nerveuse, le blocage des voies apoptotiques pour préserver la viabilité cellulaire, la neutralisation directe des espèces réactives de l'oxygène (ROS) pour atténuer le stress oxydatif et la modulation des canaux ioniques pour soulager la douleur. Les considérations physicochimiques ou pharmacodynamiques attendues comprennent l'optimisation de l'hydrophilie pour la solubilité dans le liquide synovial, l'incorporation de modifications post-traductionnelles pour la résistance à la protéolyse, la garantie d'un faible poids moléculaire pour la pénétration tissulaire et l'adaptation de la distribution des charges pour faciliter l'absorption cellulaire sans induire d'immunogénicité.

## 186/ Intolérance alimentaire (bœuf) - Food Intolerance (Beef)

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'intolérance alimentaire au bœuf, souvent liée au syndrome alpha-gal. Ils agissent notamment sur l'immunomodulation pour induire une tolérance, la réparation de la barrière intestinale pour prévenir les fuites d'allergènes, l'action anti-inflammatoire pour réduire les symptômes, l'action antimicrobienne pour corriger la dysbiose et la réparation tissulaire pour améliorer l'intégrité intestinale. Les peptides conçus sont identifiés et complétés par des mécanismes antioxydants et antifibrotiques supplémentaires.

## 187/ Consolidation osseuse (Fracture healing)

La consolidation osseuse est le processus biologique de réparation osseuse suite à une fracture. Elle comprend la formation d'un hématome, l'inflammation, le développement d'un cal mou, la

minéralisation d'un cal dur et le remodelage osseux. Ce processus peut être altéré par des facteurs tels qu'une vascularisation insuffisante, une inflammation excessive ou des déficits métaboliques. La stratégie thérapeutique vise à accélérer la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, à stimuler l'angiogenèse et la synthèse de la matrice extracellulaire, à moduler les réponses inflammatoires, à réduire la douleur et à prévenir le retard de consolidation. Elle s'appuie sur différents mécanismes, notamment la stimulation des voies de signalisation des facteurs de croissance (par exemple, BMP et VEGF), l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires, la promotion du dépôt de collagène et de minéraux, et le maintien de l'équilibre entre ostéoclastes et ostéoblastes. Les peptides [11] et [12] sont conçus pour amplifier spécifiquement le recrutement des cellules souches mésenchymateuses afin de renforcer le cal et pour incorporer des motifs anti-résorptifs afin d'optimiser la densité osseuse pendant le remodelage.

### **188/ Épaule gelée, capsulite (Frozen shoulder, capsulitis)**

L'épaule gelée, ou capsulite rétractile, se caractérise par une douleur progressive, une raideur et une limitation de la mobilité de l'épaule dues à l'inflammation, à la fibrose et à l'épaississement capsulaire de l'articulation glénohumérale. La stratégie thérapeutique vise à moduler l'inflammation, à favoriser le remodelage de la matrice extracellulaire, à soulager la douleur, à améliorer la lubrification articulaire et l'angiogenèse, et à restaurer l'amplitude des mouvements. Elle s'appuie notamment sur l'inhibition des cytokines profibrotiques comme le TGF- $\beta$ , la stimulation de l'activité de la collagénase, la réduction du stress oxydatif et le soutien à la réparation de la membrane synoviale. Les peptides [11] et [12] sont conçus pour respectivement perturber spécifiquement la réticulation fibrotique et améliorer la signalisation neuronale proprioceptive afin d'optimiser la fonction articulaire.

### **189/ Polypes de la vésicule biliaire (Gallbladder Polyps)**

Les peptides sont sélectionnés pour cibler les principaux axes thérapeutiques des polypes de la vésicule biliaire, notamment la réparation tissulaire, les effets anti-inflammatoires, l'activité antiproliférative, la stimulation du flux biliaire et la protection antioxydante. Ce kit assure une couverture complète, avec une priorité donnée aux peptides éprouvés. Les peptides 6 à 10 sont conçus spécifiquement.

### **190/ Lithiase biliaire (cholélithiase) - Gallstone Disease (Cholelithiasis)**

Lithiase biliaire (cholélithiase) : ciblage de la formation de calculs de cholestérol et de pigments, de la stase biliaire, de l'inflammation et de la dysbiose microbienne.

Les calculs biliaires résultent d'une bile sursaturée (principalement en cholestérol), d'une motilité vésiculaire ralentie, d'une hypersécrétion de mucine, d'un stress oxydatif local, d'une inflammation de bas grade induite par NLRP3 et d'une altération de la signalisation biliaire-microbiote.

Axes thérapeutiques à privilégier :

1. Homéostasie métabolique/cholestérol : inhibition de la réabsorption intestinale, stimulation de la conversion hépatique en acides biliaires, réduction de l'excrétion biliaire de cholestérol.
2. Signalisation anti-inflammatoire : inhibition de l'inflammasome NLRP3, suppression des cascades IL-1 $\beta$ /COX-2.
3. Détoxification antioxydante : neutralisation des ROS générées par les surfaces de cristallisation.
4. Limitation de la matrice extracellulaire/fibrose : prévenir le dépôt de collagène lors de cholécystite chronique.

5. Intégrité de la barrière/muqueuse : renforcer l'épithélium vésiculaire et réduire la viscosité du gel de mucine.
6. Interaction avec le microbiome : peptides antimicrobiens sélectifs contre les bactéries associées aux calculs biliaires, sans perturber la flore commensale.
7. Modulation des canaux ioniques/transporteurs : stimuler le récepteur CCK-1R pour rétablir la vidange vésiculaire et le CFTR pour diluer la bile.
8. Protéostasie/autophagie : accélérer l'élimination des cristaux de cholestérol par les voies lysosomales.

## **191/ Calculs biliaires (cholélithiase) - Gallstones (Cholelithiasis)**

Calculs biliaires (cholélithiase) - Ciblage de la formation de calculs biliaires de cholestérol, de la stase biliaire, de l'inflammation et de la cristallisation induite par la sursaturation.

Axes clés : (1) Métabolisme/endocrinologie : réduction de la production hépatique de cholestérol, augmentation du pool d'acides biliaires, activation de FXR/TGR5. (2) Anti-inflammatoire : suppression de l'inflammation de la muqueuse vésiculaire induite par NLRP3/IL-1 $\beta$ . (3) Fonction barrière/intégrité de la muqueuse : restauration du glycocalyx épithélial et de l'étanchéité des jonctions serrées de la vésicule biliaire. (4) Détoxification du stress oxydatif : élimination des ROS générées par le traumatisme de cristallisation. (5) Remodelage de la matrice extracellulaire : inhibition du dépôt excessif de collagène qui rigidifie la paroi et perturbe la vidange vésiculaire. (6) Modulation des canaux ioniques/transporteurs : stimulation de CCK-1R pour améliorer la motilité vésiculaire et prévenir la stase. Les peptides ont été conçus pour présenter des hélices amphipathiques pour l'interaction avec les micelles biliaires, des motifs contenant des coudes pour la reconnaissance de surface FXR, des zones cationiques pour l'ancrage membranaire anti-inflammatoire et des résidus glyco-mimétiques pour le renforcement du bouclier de mucine.

## **192/ Kyste synovial (Ganglion cyst)**

Les kystes synoviaux sont des poches bénignes remplies de liquide qui se développent fréquemment le long des tendons ou des articulations, provoquant souvent douleur, gonflement ou limitation des mouvements. Les axes thérapeutiques pertinents comprennent la régénération tissulaire pour réparer les capsules articulaires et les tendons, des effets anti-inflammatoires pour réduire le gonflement, des propriétés analgésiques pour soulager la douleur, la stimulation de l'angiogenèse pour une meilleure cicatrisation, l'amélioration de la synthèse de collagène et le remodelage de la matrice extracellulaire, la modulation de l'accumulation de liquide pour la résorption du kyste et le renforcement des tissus conjonctifs pour prévenir les récives. Les peptides sélectionnés couvrent les axes suivants : parmi les peptides d'usage courant, on retrouve des options validées comme le BPC-157 pour la cicatrisation et l'anti-inflammation, le PEDF-29 pour la prolifération des cellules souches tendineuses, le GHK pour la réparation tissulaire, le VIP pour la modulation anti-inflammatoire, le LL-37 pour la cicatrisation des plaies et le soutien antimicrobien, le CBD3 pour l'inhibition de la douleur neuropathique, le TAT-CBD3 pour une meilleure diffusion dans le soulagement de la douleur, le KPV pour réduire l'inflammation, la thymosine alpha-1 pour la réparation immunitaire et le GHRP-6 pour la stimulation de l'hormone de croissance favorisant la récupération. Les deux derniers sont des peptides de synthèse : l'un pour promouvoir la résorption des fluides par interactions hydrophiles, et l'autre, cyclique, pour le renforcement structurel par stabilisation des ponts disulfures.

### 193/ Érosion gastrique (Gastric erosion)

L'érosion gastrique nécessite une approche thérapeutique multifactorielle visant à restaurer la barrière muqueuse, inhiber l'hypersécrétion acide, réduire l'inflammation et favoriser une réparation épithéliale rapide. Cette approche priorise : (1) la cytoprotection et l'angiogenèse pour la cicatrisation des lésions érosives (BPC-157, GHK) ; (2) l'activité antisécrétoire pour réduire la charge acide (somatostatine-14) ; (3) la modulation anti-inflammatoire pour prévenir l'évolution vers les ulcères (KPV, Ac-SDKP, indolicidine) ; (4) l'amélioration du flux sanguin pour la régénération tissulaire (angiotensine 1-7, bradykinine) ; (5) la modulation de la réponse au stress (ocytocine). Deux polypeptides conçus spécifiquement ciblent l'adhésion muqueuse et l'inhibition acide par récepteur, assurant ainsi une couverture complète des axes thérapeutiques, là où les options disponibles en pratique clinique peuvent présenter un manque de spécificité.

### 194/ Gastrite & H.pilori (Gastritis)

Les peptides ciblent des mécanismes clés de la gastrite, tels que les effets anti-inflammatoires, la promotion de la cicatrisation et de la protection de la muqueuse, l'activité antimicrobienne contre des pathogènes comme H. pylori, la régulation de la sécrétion d'acide gastrique, l'amélioration de la motilité gastrique et la protection antioxydante.

### 195/ Gastroparésie (Gastroparesis)

La gastroparésie, aussi appelée « trouble de la vidange gastrique » ou « syndrome de l'estomac paresseux », signifie que les aliments ne sont pas digérés et demeurent dans l'estomac pendant des heures.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la gastroparésie, notamment l'amélioration de la motilité gastrique via la signalisation de la ghréline et de la motiline, l'action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation intestinale, la réparation tissulaire pour améliorer l'intégrité intestinale, la modulation de la douleur pour soulager les symptômes et l'immunomodulation pour équilibrer les réponses immunitaires. Les peptides conçus sont identifiés et des pistes de recherche sont proposées pour des mécanismes antioxydants et antifibrotiques supplémentaires.

### 196/ Gingivite (Gingivitis)

Gingivite : inflammation précoce et réversible des gencives induite par la plaque dentaire.

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour la gingivite, notamment l'activité antimicrobienne contre les bactéries de la plaque dentaire, des effets anti-inflammatoires pour réduire le gonflement gingival, la promotion de la réparation tissulaire, l'inhibition de la formation de biofilm et l'immunomodulation. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature scientifique.

### 197/ Glaucome (Glaucoma)

Les glaucomes sont le plus souvent une **augmentation anormale de la pression des liquides à l'intérieur de l'œil**. Ceci entraîne la dégénérescence des fibres nerveuses chargées de transmettre au cerveau les informations issues de la rétine. Les peptides ciblent des mécanismes clés du glaucome,

tels que la réduction de la pression intraoculaire, la neuroprotection des cellules ganglionnaires rétiniennes, l'amélioration de l'écoulement de l'humeur aqueuse, des effets anti-inflammatoires, une protection antioxydante, la promotion de la régénération du nerf optique, l'amélioration de la régulation vasculaire et la modulation de la signalisation neuronale. Les peptides 9 et 10 sont indiqués.

### **198/ Glioblastome (GBM) – Glioblastoma (GBM)**

Le glioblastome est le cancer cérébral le plus fréquent chez l'adulte. Il se développe rapidement à partir des cellules gliales et peut s'étendre simultanément dans plusieurs zones du cerveau. Le complexe peptidique doit : (i) traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et s'accumuler sélectivement dans le tissu du GBM ; (ii) inhiber la voie de signalisation EGFR/EGFRvIII et PI3K/MAPK en aval afin de bloquer l'activation mitogénique ; (iii) antagoniser IDO1 et TGF- $\beta$  pour atténuer la suppression des lymphocytes T induite par le métabolisme et les cytokines ; (iv) interférer avec les kinases de réponse aux dommages à l'ADN (PARP/ATR) afin de radiosensibiliser les cellules souches gliales (CSG) ; (v) neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées par le témozolomide (TMZ) et la radiothérapie afin de protéger les neurones environnants ; et (vi) favoriser la polarisation des macrophages M1 et l'infiltration des lymphocytes T CD8+ en neutralisant CSF-1R et PD-L1. Échafaudages choisis : (a) Peptides hélicoïdaux conjugués à l'Angiopep pour la transcytose BBB médiée par LRP-1, (b) Boucles antioxydantes contenant du Sec, (c) Épingles à cheveux {beta} qui s'insèrent dans l'interface du dimère EGFR, (d) Tours glycosylés agissant comme bloqueurs compétitifs de la poche IDO1, (e) Hélices stabilisées par Nle ciblant le domaine de liaison à l'ADN PARP1 et (f) Liaisons cationiques au sillon PD-L1.

### **199/ Tendinopathie glutéale (Gluteal Tendinopathy)**

La tendinopathie glutéale, anciennement connue sous le nom de syndrome douloureux du grand trochanter (SDGT), est la tendinopathie la plus fréquente des membres inférieurs. Elle se manifeste par une douleur qui débute dans la région du grand trochanter et peut irradier dans la partie latérale de la cuisse et/ou de la jambe.

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la tendinopathie glutéale, notamment des actions anti-inflammatoires pour réduire la douleur et l'inflammation, la régénération tendineuse pour la réparation tissulaire, la gestion de la douleur pour soulager les symptômes, des propriétés antifibrotiques pour prévenir les cicatrices, des effets antioxydants pour atténuer le stress oxydatif, l'amélioration de l'angiogenèse pour une meilleure vascularisation et un soutien global des muscles et des tendons. Les 10 premiers peptides sont issus de la pratique clinique et ont fait l'objet de validations issues d'études sur la tendinopathie et la cicatrisation tendineuse, tandis que les peptides 11 et 12 ont été conçus pour compléter l'action sur les axes antioxydants et régénérateurs, comme indiqué précédemment.

### **200/ Intolérance au gluten/blé - Gluten/Wheat Intolerance**

L'intolérance au gluten/blé englobe des affections telles que la maladie cœliaque, la sensibilité au gluten non cœliaque et l'allergie au blé. Ces affections impliquent des réponses immunitaires aux protéines de gluten, entraînant des lésions intestinales, une inflammation, une dysbiose et des symptômes systémiques. Justification mécanistique : Ce traitement cible différents axes, notamment la dégradation du gluten, la modulation immunitaire, la restauration de la barrière intestinale, la modulation du microbiome, les effets anti-inflammatoires, la réduction de la neuroinflammation, la

désensibilisation allergique et le soulagement des symptômes. Il privilégie des polypeptides issus d'études cliniques et de sources naturelles, dont l'efficacité a été validée pour atténuer les pathologies induites par le gluten. Des polypeptides de synthèse complètent ce traitement pour une couverture exhaustive.

## 201/ Goïtres (Goiters)

Les goïtres (hypertrophie de la glande thyroïde) résultent d'un dérèglement de l'homéostasie de l'iode, d'une surstimulation chronique de la TSH (par exemple, en cas de carence en iode ou de dyshormonogénèse), d'une inflammation auto-immune (maladie de Hashimoto, maladie de Graves), d'un stress oxydatif dû à une surproduction de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans les thyrocytes et d'une signalisation aberrante des facteurs de croissance (IGF-1, VEGF, TGF-β). Une approche rationnelle de conception de peptides doit prendre en compte :

1. La modulation de l'activité de la thyroperoxydase (TPO) afin de supprimer la synthèse hormonale excessive induite par le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sous l'effet de la TSH.
2. L'antagonisme allostérique ou la modulation de la signalisation du récepteur de la TSH (TSHR) afin de réduire la surproduction d'AMPc sans blocage complet.
3. L'activation de la voie Nrf2/Keap1 afin de contrer les dommages oxydatifs des thyrocytes.
4. « Suppression de NF-κB » : pour atténuer l'inflammation auto-immune et la libération de cytokines (p. ex., IL-6, TNF-α).
5. « Séquestration du TGF-β1 ou stabilisation du complexe de latence » : pour limiter l'expansion fibrotique des goïtres chroniques.
6. « Amélioration de la rétention membranaire du transporteur d'iode (NIS) » : pour améliorer l'efficacité de l'absorption de l'iode.
7. « Mimétisme de la neutralisation du VEGF-A » : pour limiter l'angiogenèse pathologique des goïtres nodulaires.
8. « Interférence avec l'enzyme Duox2 » : pour limiter la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> au niveau de la membrane apicale.

## 202/ Gonorrhée (Gonorrhea)

La gonorrhée ou *chaude-pisse*, est une infection sexuellement transmissible courante causée par une bactérie.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques contre la gonorrhée : une action antimicrobienne pour inhiber la croissance de *Neisseria gonorrhoeae*, une action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation liée à l'infection, une action immunomodulatrice pour renforcer les défenses de l'hôte et une action réparatrice pour favoriser la cicatrisation des tissus affectés. Les peptides conçus sont identifiés et proposent des pistes de recherche pour des mécanismes antioxydants et neuroprotecteurs supplémentaires en cas de complications.

## 203/ Goutte (Gout)

La goutte est une maladie chronique fréquente qui résulte de dépôts de microcristaux d'acide urique dans les articulations et les tissus environnants.

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour la goutte, notamment des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation et la douleur articulaires, l'inhibition de l'activation de l'inflammasome NLRP3, la modulation du métabolisme de l'acide urique, la protection antioxydante contre le stress oxydatif, l'immunomodulation et la promotion de la réparation des

tissus articulaires. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature scientifique.

## 204/ Infection à bactéries Gram négatif (Gram-Negative Bacterial Infection)

Les bacilles gram négatif (BGN) sont des bactéries naturellement présentes dans le tube digestif. De façon générale, les BGN ne causent pas de maladies ou d'infections chez les personnes en bonne santé.

Infection à bactéries Gram négatif (modulation peptidique non lytique et sans danger pour l'hôte)  
Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour les infections à bactéries Gram négatif grâce à des mécanismes non lytiques et sans danger pour l'hôte, notamment l'immunomodulation, l'activité anti-biofilm, la neutralisation des endotoxines, les effets anti-inflammatoires, la perturbation de la communication intercellulaire, la potentialisation des antibiotiques et la protection des cellules hôtes. Les peptides 8 à 10 sont conçus.

## 205/ Maladie de Basedow (Graves' Disease)

La maladie de Basedow ou de Graves est une maladie auto-immune de la thyroïde (le système immunitaire attaque ses propres tissus) qui se manifeste par une hyperthyroïdie secondaire, avec la présence d'anticorps stimulant la sécrétion des hormones thyroïdiennes appelés anticorps anti R – TSH

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la maladie de Basedow, notamment l'immunomodulation spécifique à l'antigène afin d'induire une tolérance aux auto-anticorps anti-TSHR, l'action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation thyroïdienne et orbitaire, et la réparation tissulaire pour atténuer l'ophtalmopathie et favoriser la cicatrisation. Les peptides conçus sont identifiés et complètent les mécanismes antioxydants et de régulation hormonale.

## 206/ Cheveux gris (Grey hair)

Le grisonnement des cheveux (canicité) résulte d'une perte progressive de la synthèse de mélanine et d'une déplétion des cellules souches mélanocytaires (CSMM) au niveau du renflement et du germe secondaire du follicule pileux. Les principaux axes physiopathologiques comprennent : (1) l'accumulation de stress oxydatif ( $H_2O_2$ ,  $ONOO^-$ ) qui sature les systèmes catalase, MSR et thiorédoxine des mélanocytes ; (2) un déséquilibre entre la différenciation et la quiescence des CSMM dû à une dérégulation des voies de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine, MITF et KIT ; (3) la sénescence et l'apoptose induites par des lésions de l'ADN dans les mélanocytes folliculaires via l'activation de p53/p16 ; (4) un transfert altéré des mélanosomes vers les kératinocytes en raison d'une modification de la fonction du complexe RAB27A/MLPH/MyoVa ; (5) une inflammation chronique de bas grade (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) due à des infiltrats immunitaires périfolliculaires induisant la cytotoxicité des mélanocytes. et (6) un dysfonctionnement mitochondrial (par exemple, une déficience du complexe I, des délétions de l'ADNmt) réduisant l'ATP nécessaire à l'activité de la tyrosinase. Notre structure peptidique cible six mécanismes clés : (i) l'élimination des peroxydes par un mimétique de la catalase, (ii) le renforcement de la niche des cellules souches mélanocytaires (McSC) via l'agonisme de Wnt et l'antagonisme de TGF- $\beta$ , (iii) la stabilisation anti-apoptotique de Bcl-2 dans les mélanoblastes, (iv) la stabilisation du complexe de transport des mélanosomes, (v) la potentialisation de l'axe NRF2-KEAP1 pour la résilience redox et (vi) le soutien du complexe I mitochondrial pour maintenir l'énergétique mélanogénique. Les échafaudages comprennent : (a) des motifs cycliques riches en ponts disulfure pour la catalyse redox, (b) des mimétiques de Wnt en

épinglé à cheveux  $\beta$  ciblant l'interface du co-récepteur Frizzled LRP6, (c) des antagonistes du domaine BH3 agrafés pour l'inhibition de Bax, (d) des stabilisateurs en hélice  $\alpha$  enroulée pour les complexes moteurs des mélanosomes, (e) des peptides de libération de NRF2 farnésylés et (f) des séquences de ciblage mitochondrial de type SS avec des groupements navette d'électrons. Les modifications post-traductionnelles (PTM) incluent l'oxydation (pour le cycle catalytique), la phosphorylation (pour le mimétisme de la signalisation), la N-méthylation (résistance aux protéases dans le liquide folliculaire) et la farnésylation (ciblage membranaire/organitique). Modifications terminales : acétylation (stabilité nucléaire/cytoplasmique), amidation (demi-vie extracellulaire) et PEG5 (rétention folliculaire prolongée). Les 8 peptides présentent chacun une signature de masse unique. Le peptide 8 inclut désormais {Orn} et {Gaba} comme résidus signatures spécifiques des mélanocytes.

## **207/ Deuil (Grief)**

Les peptides ciblent des mécanismes clés du deuil, tels que la réduction des symptômes d'anxiété et de dépression, la modulation des réponses au stress, la promotion de la neuroprotection et de la neuroplasticité, la diminution de l'inflammation, l'amélioration de la régulation émotionnelle, le soutien de la fonction immunitaire et l'amélioration du sommeil. Les peptides 9 et 10 sont conçus à cet effet.

## **208/ Syndrome de Guillain-Barré (Guillain-Barre Syndrome)**

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une polyneuropathie aiguë d'origine immunitaire, caractérisée par une faiblesse musculaire, des troubles sensitifs et, dans les cas graves, une paralysie. Il résulte d'une attaque auto-immune des nerfs périphériques, souvent déclenchée par des infections. Justification mécanistique : Les polypeptides conçus ciblent différents axes thérapeutiques, notamment la neutralisation des auto-anticorps, l'inhibition du complément, la modulation des lymphocytes T et B, l'inhibition des macrophages et de l'inflammasome, la régulation des cytokines, l'activation des lymphocytes T régulateurs (Treg), la protection de la barrière hémato-nerveuse et la modulation de la voie mTOR, afin d'atténuer le dérèglement immunitaire et les lésions nerveuses. Ces polypeptides ont été conçus en raison de l'absence de polypeptides disponibles en pratique clinique répondant aux critères requis.

## **209/ VIH/SIDA (HIV/AIDS)**

Le VIH ou Virus de l'Immunodéficience Humaine est un rétrovirus humain sexuellement transmissible. Il affaiblit le système immunitaire, et en l'absence de traitement, est responsable du sida.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques contre le VIH/SIDA, notamment l'inhibition de la fusion pour empêcher l'entrée du virus grâce à des peptides de type enfuvirtide, une activité antivirale pour inhiber la réplication virale, l'immunomodulation pour renforcer la réponse immunitaire grâce à la thymosine alpha 1, et des effets antimicrobiens à large spectre. Les peptides conçus sont identifiés et complémentaires pour leurs propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoires.

## **210/ Chute de cheveux (Hair lost)**

Chute de cheveux (alopécie androgénétique + miniaturisation folliculaire associée à une inflammation/minéralisation)

Ce complexe peptidique cible des axes thérapeutiques clés pour la chute de cheveux, notamment l'inhibition de la DHT, l'action anti-inflammatoire et antifibrotique, l'activation des cellules souches, l'angiogénèse, l'activité antioxydante, l'activation de la voie Wnt, l'inhibition de l'apoptose, la promotion de la phase anagène et l'immunomodulation. Les peptides 9 et 10 répondent aux critères requis. (Voir aussi N° 18/)

## **211/ Déformation en marteau de l'orteil (Hammer-toe Deformity)**

Les déformations des orteils, telles que l'orteil en marteau, en griffe ou le Quintus Varus peuvent être causées ou aggravées par plusieurs facteurs, notamment la pression exercée par des chaussures mal adaptées et un déséquilibre musculaire.

Déformation en marteau de l'orteil : déséquilibre chronique des muscles intrinsèques et extrinsèques du pied, traction excessive des tendons fléchisseurs, fibrose de la capsule articulaire et des ligaments, environnement cytokinique inflammatoire, dégradation de la matrice cartilagineuse, mécanotransduction aberrante, contracture myofibroblastique, stress oxydatif au niveau des tendons et de la capsule, sensibilisation des fibres nerveuses à la douleur, remodelage altéré de la matrice extracellulaire (MEC).

1. Remodelage de la MEC / limitation de la fibrose : inhibition de la réticulation du collagène induite par le TGF- $\beta$ 1/Smad dans la capsule articulaire et la plaque plantaire.
2. Action anti-inflammatoire : suppression de la libération d'IL-6, de COX-2 et de substance P dans la synoviale et la gaine péri-tendineuse.
3. Modulation des canaux ioniques ou des transporteurs : normalisation de l'activité de TRPV1, Nav1.7 et P2X3 pour réduire la douleur neuropathique et les spasmes musculaires.
4. Soutien anti-apoptotique : protection des ténocytes et des chondrocytes contre la mort mitochondriale induite par le stress mécanique.
5. Détoxification du stress oxydatif : élimination des ROS générées par des charges mécaniques répétées.
6. Soutien des voies métaboliques et endocriniennes : augmentation de l'IGF-1 local et de l'arginine biodisponible pour le remodelage tendineux.
7. Modulation de l'angiogénèse : stimulation transitoire et contrôlée de la croissance vasculaire pour permettre la résolution de la fibrose sans œdème.
8. Fonction barrière/intégrité de la muqueuse : renforcement de la membrane synoviale pour limiter l'exsudat inflammatoire.
9. Modulation de la protéostasie/autophagie : élimination des protéines mécanoréceptrices agrégées et des fragments d'aggrécane.
10. Modulation de la sénescence : élimination sélective des myofibroblastes sénescents qui perpétuent la contracture.

## **212/ Maladie de Hashimoto (thyroïde) - Hashimoto's Disease (Thyroid)**

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la maladie de Hashimoto, notamment l'immunomodulation pour réduire la production d'auto-anticorps, des actions anti-inflammatoires pour atténuer l'inflammation thyroïdienne, des effets antioxydants pour lutter contre le stress oxydatif, l'amélioration de la fonction thyroïdienne, la régulation de l'apoptose pour protéger les

cellules thyroïdiennes et la promotion de la régénération tissulaire. Avec cette maladie la plupart des personnes finissent par développer une hypothyroïdie.

Les cinq premiers peptides sont issus de la pratique clinique et ont fait l'objet de validations issues d'études sur la maladie de Hashimoto et les maladies auto-immunes de la thyroïde. Les peptides 6 à 12, conçus spécifiquement pour compléter l'action thérapeutique sur les axes antioxydants, d'apoptose et de régénération, sont signalés comme tels.

### **213/ Crise cardiaque (Heart attack)**

Des peptides utilisés en pratique clinique ciblent des axes thérapeutiques clés dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde : action anti-inflammatoire (BPC-157, VIP, CGRP), modulation de l'angiogenèse (thymosine  $\beta$ 4), régulation du système rénine-angiotensine et limitation de la fibrose (angiotensine-(1-7), ANP, BNP), protection mitochondriale et effets antioxydants (humanine, CGRP), intégrité de la fonction barrière (VIP, CGRP) et soutien métabolique et endocrinien via les peptides natriurétiques (ANP, BNP). Tous les peptides utilisent des résidus standards sans modifications terminales ni modifications post-traductionnelles, comme validé par des études cliniques et précliniques.

### **214/ Brûlures d'estomac (Heartburn)**

Les brûlures d'estomac, souvent associées au reflux gastro-œsophagien (RGO), impliquent un reflux acide provoquant une inflammation de l'œsophage, des lésions de la muqueuse, un stress oxydatif et une fibrose potentielle. Les axes thérapeutiques pertinents comprennent l'action anti-inflammatoire, la fonction barrière/l'intégrité de la muqueuse, la détoxification du stress oxydatif, l'interaction avec le microbiome, le soutien métabolique et endocrinien, le remodelage de la matrice extracellulaire/la limitation de la fibrose, la modulation de l'angiogenèse, la modulation des canaux ioniques et des transporteurs, la modulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA) et l'activation du système des peptides natriurétiques. Les peptides proposés ciblent collectivement ces axes pour une approche exhaustive : les peptides 1 à 6 sont des exemples concrets tirés de la littérature sur les affections gastro-intestinales et inflammatoires, tandis que les peptides 7 à 10 sont conçus pour combler les lacunes dans des axes tels que la modulation des canaux ioniques et l'activation des peptides natriurétiques, garantissant ainsi une diversité mécanistique et une faisabilité avec des motifs validés pour des effets anti-reflux et cicatrisants. La stratégie repose notamment sur le ciblage des pompes à protons, la réduction de l'inflammation, l'amélioration de la réparation de la barrière cutanée et la modulation des voies de détection de l'acidité, la priorité étant donnée à une efficacité fondée sur des preuves concrètes.

### **215/ Hémophilie (Hemophilia)**

L'hémophilie est une maladie génétique héréditaire grave, qui se traduit par une difficulté pour le sang à coaguler normalement.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'hémophilie, notamment l'amélioration de la libération des facteurs de coagulation grâce aux analogues de la desmopressine, la réduction des saignements par la signalisation de la somatostatine, la réparation tissulaire pour soigner les lésions articulaires, l'action anti-inflammatoire pour atténuer l'hémarthrose, la gestion de la douleur lors des crises, l'immunomodulation pour prévenir les inhibiteurs, l'effet antioxydant pour réduire le stress oxydatif et la protection vasculaire. Les peptides conçus sont identifiés et utilisés en complément pour d'autres axes régénérateurs et neuroprotecteurs.

## **216/ Hémorroïdes (hémorroïdes internes et externes symptomatiques) - Hemorrhoids (Symptomatic Internal & External Piles)**

Les hémorroïdes résultent d'une congestion veineuse chronique, d'une inflammation locale, d'un affaiblissement du tissu conjonctif et d'une fragilité microvasculaire au niveau des coussinets anorectaux. Un complexe peptidique doit donc :

- Renforcer le tonus veineux (réduire la stase veineuse)
- Inhiber la cascade des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ )
- Inhiber la dégradation de la matrice extracellulaire induite par les MMP afin de restaurer l'ancrage de la muqueuse
- Apporter un soutien anti-apoptotique aux cellules endothéliales et musculaires lisses
- Favoriser une cicatrisation rapide de la muqueuse et l'angiogenèse pour la réparation des fissures
- Neutraliser les ROS afin de limiter les dommages oxydatifs dans le plexus vasculaire hypoxique.

## **217/ Hépatite A (Hepatitis A)**

Les hépatites virales regroupent plusieurs maladies infectieuses universelles qui ont en commun une inflammation des cellules du foie liée à des virus : virus de l'hépatite A (VHA), de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite Delta (VHD) toujours associé au VHB, de l'hépatite E (VHE).

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques contre l'hépatite A : une action antivirale pour inhiber la réplication virale, une immunomodulation pour renforcer l'élimination immunitaire, une action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation hépatique, une action hépatoprotectrice pour protéger les cellules du foie et une action régénératrice pour favoriser la réparation tissulaire. Les peptides conçus sont identifiés et des pistes de réflexion sont proposées pour des mécanismes antioxydants et d'inhibition de l'entrée du virus supplémentaires.

## **218/ Hépatite B (Hepatitis B)**

Les hépatites virales regroupent plusieurs maladies infectieuses universelles qui ont en commun une inflammation des cellules du foie liée à des virus : virus de l'hépatite A (VHA), de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite Delta (VHD) toujours associé au VHB, de l'hépatite E (VHE).

L'hépatite B est une infection virale du foie, dont les mécanismes clés incluent l'entrée du virus, sa réplication, l'échappement immunitaire, l'inflammation et la fibrose. Les peptides proposés agissent sur ces mécanismes par inhibition de l'entrée virale (efficacité démontrée), modulation immunitaire (efficacité démontrée), effets anti-inflammatoires et antifibrotiques (efficacité démontrée), actions antivirales directes (efficacité démontrée), perturbation de la capsid (efficacité démontrée) et blocage de l'assemblage viral (efficacité démontrée). Tous ces peptides ont été validés en conditions réelles, à partir de données cliniques, précliniques ou de la littérature scientifique. Ils couvrent collectivement les axes antiviraux, immunomodulateurs et hépatoprotecteurs pour gérer l'infection, réduire les lésions et favoriser l'élimination du virus.

## **219/ Hépatite C (Hepatitis C)**

Les hépatites virales regroupent plusieurs maladies infectieuses universelles qui ont en commun une inflammation des cellules du foie liée à des virus : virus de l'hépatite A (VHA), de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite Delta (VHD) toujours associé au VHB, de l'hépatite E (VHE).

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques contre l'hépatite C : une action antivirale pour inhiber la réplication virale, une action immunomodulatrice pour renforcer l'élimination immunitaire, une action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation hépatique, une action hépatoprotectrice pour protéger les cellules du foie et une action régénératrice pour favoriser la réparation tissulaire. Les peptides conçus sont identifiés et des pistes de recherche sont proposées pour explorer d'autres mécanismes antifibrotiques et antioxydants.

## **220/ Hernies (Ombilicales, Inguinales, Hiatales) - Hernias (Umbilical, Inguinal, Hiatal)**

La physiopathologie des hernies repose sur un affaiblissement mécanique du tissu conjonctif, une élévation chronique de la pression intra-abdominale et des mécanismes de cicatrisation anormaux qui ne parviennent pas à restaurer l'intégrité du fascia. Les peptides thérapeutiques doivent donc :

- (1) stimuler la réticulation du collagène I/III et le dépôt de matrice extracellulaire par les fibroblastes activés ;
- (2) inhiber la dégradation de la matrice induite par les MMP-2/9 ;
- (3) neutraliser les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS/RNS) générées au niveau de la hernie afin de prévenir la fragmentation du collagène ;
- (4) atténuer la fibrose induite par le TGF- $\beta$ , responsable de la formation de cicatrices fragiles ;
- (5) stimuler l'angiogenèse indépendante du VEGF pour apporter les nutriments nécessaires au remodelage ; et
- (6) renforcer la fonction de barrière épithéliale et mésothéliale afin de résister aux contraintes répétées. L'ensemble de peptides ci-dessous traite collectivement le remodelage de la matrice extracellulaire/la restriction de la fibrose, la détoxification du stress oxydatif, l'action anti-inflammatoire, la stabilité mitochondriale, le renforcement de la fonction barrière et le soutien métabolique de la prolifération des fibroblastes.

## **221/ Virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1)- Herpes Simplex Virus 1 (HSV1)**

Le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) est un virus à ADN double brin appartenant à la famille des Herpesviridae. Il infecte principalement les cellules épithéliales et établit une latence à vie dans les neurones sensoriels, provoquant des infections récurrentes telles que l'herpès labial, la kératite, l'encéphalite et, occasionnellement, une atteinte systémique. Ses mécanismes physiopathologiques comprennent l'entrée du virus via des glycoprotéines interagissant avec les récepteurs de l'hôte, la réplication de l'ADN dans le noyau de la cellule hôte, l'échappement immunitaire par modulation des réponses immunitaires innées et adaptatives, l'établissement de la latence et la réactivation, la propagation intercellulaire, la suppression de l'autophagie, la reprogrammation métabolique des cellules hôtes et l'antagonisme de la voie STING. Justification mécanistique : Les polypeptides ciblent ces axes, avec des exemples concrets privilégiant l'inhibition de l'entrée (par exemple, EB, G1, G2 via le blocage des interactions avec l'héparane sulfate), la suppression de la réplication (par exemple, WL-1, EM-1 par des effets antiviraux directs) et la modulation immunitaire (par exemple, LL-37, Cécropine A renforçant les défenses de l'hôte). Hp1036 et Eval418 assurent une inhibition en plusieurs étapes, incluant la perturbation membranaire, tandis que la Magainine II cible l'enveloppe virale. Les polypeptides de synthèse (identifiés comme tels) couvrent la prévention de la latence (via

des motifs neuronaux spécifiques pour perturber l'intégration du génome viral) et l'activation de STING (en mimant des agonistes pour contrer l'inhibition de UL38). La faisabilité repose sur des études in vitro/in vivo pour les entrées virales réelles et sur une modélisation biophysique (par exemple, amphipathicité, charge pour la pénétration membranaire) pour les polypeptides de synthèse, en tenant compte de facteurs tels qu'un faible poids moléculaire pour la biodisponibilité et la stabilité face aux protéases.

## **222/ Virus de l'herpès simplex de type 2 (HSV-2) - Herpes Simplex Virus 2 (HSV2)**

Le virus de l'herpès simplex de type 2 (HSV-2) est un virus à ADN responsable de l'herpès génital, caractérisé par des lésions douloureuses, des poussées récurrentes dues à la latence virale dans les neurones sensoriels et des complications potentielles telles que l'herpès néonatal ou une susceptibilité accrue au VIH. Justification mécanistique : Ce dispositif cible différents axes thérapeutiques, notamment l'inhibition de l'entrée virale, l'activité virucide directe par perturbation membranaire, la modulation de la réponse immunitaire, les effets anti-inflammatoires et l'inhibition de la réplication et de la latence virales. Les polypeptides les plus pertinents sont issus de la littérature scientifique sur les peptides antiviraux validés et efficaces contre le HSV-2. Les polypeptides conçus sont identifiés et complètent la couverture thérapeutique pour l'inhibition de l'hélicase-primase et le contrôle de la latence. Leur conception repose sur les mécanismes d'action des peptides ciblant les protéines virales, leur faisabilité (stabilité et administration), leurs modes d'action (liaison aux récepteurs ou perturbation enzymatique) et leurs propriétés physico-chimiques (cationicité) pour l'interaction membranaire.

## **223/ Hypercholestérolémie (High Cholesterol)**

L'hypercholestérolémie (taux de cholestérol élevé) implique des mécanismes tels qu'une altération du transport inverse du cholestérol (TIC), une accumulation excessive de LDL, une dérégulation de la synthèse hépatique du cholestérol, une inflammation vasculaire due à l'oxydation des lipides, un stress oxydatif et un dysfonctionnement endothélial. Les cibles biologiques comprennent ABCA1 pour l'efflux de cholestérol, les récepteurs ApoA-I, la modulation de PCSK9 et les voies inflammatoires. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes en mimant l'ApoA-I pour la fonctionnalité des HDL, favorisant ainsi l'efflux, réduisant l'athérosclérose et exerçant des effets anti-inflammatoires. Les 10 premiers peptides sont validés en conditions réelles (à partir de la littérature, de modèles précliniques ou de brevets tels que les articles de PMC sur les mimétiques d'Apo), couvrant ainsi l'ensemble de la pathologie. Leurs modes d'action incluent la formation d'hélices amphipathiques pour la liaison aux lipides, l'augmentation des propriétés anti-inflammatoires des HDL et la réduction du cholestérol plasmatique dans les modèles d'hyperlipidémie. Considérations physico-chimiques : plusieurs peptides sont acétylés et amidés pour une meilleure stabilité. Les versions d'acides aminés D (par exemple, D-4F) améliorent la résistance aux protéases mais les masses restent équivalentes ; la pharmacodynamique favorise les voies orales ou injectables pour les effets systémiques sur les lipides.

## **224/ Intolérance à l'histamine (IHH) - Histamine Intolerance (HIT)**

L'intolérance à l'histamine (IHH) résulte d'un déséquilibre entre l'accumulation et la dégradation de l'histamine, principalement dû à un déficit en diamine oxydase (DAO) ou à une hyperactivation des mastocytes.

Une intoxication à l'histamine ressemble à une allergie et peut provoquer les symptômes suivants :

- urticaire ;
- rougeur transitoire de la peau ;
- maux de tête ;
- démangeaisons ;
- tachycardie ;
- nausées ;
- vomissements...

Les axes thérapeutiques visent à préserver l'intégrité de la barrière intestinale (BPC-157, larazotide) afin de limiter l'absorption d'histamine exogène, et à stabiliser les mastocytes (KPV,  $\alpha$ -MSH) afin de supprimer la libération endogène. La modulation anti-inflammatoire (VIP, thymosine  $\alpha$ -1) et la régulation neuro-immune (Selank, Semax) permettent un contrôle systémique des symptômes liés à l'histamine. Des peptides de synthèse [11-12] ciblent le mimétisme catalytique de la DAO et l'inhibition spécifique de la signalisation des récepteurs IgE afin de prévenir la dégranulation.

## **225/ Urticaire (Hives or Urticaria)**

Éruption passagère semblable à des piqûres d'ortie, accompagnée de démangeaisons et d'une sensation de brûlure.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'urticaire : action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation et l'œdème cutanés, stabilisation des mastocytes pour prévenir la libération d'histamine, réduction des démangeaisons pour soulager les symptômes, immunomodulation pour supprimer les facteurs déclenchants auto-immuns et action antimicrobienne pour contrer les éventuelles contributions bactériennes. Les peptides conçus sont identifiés et proposent des pistes de recherche concernant les mécanismes antioxydants et antifibrotiques afin de protéger contre le stress oxydatif et de prévenir les cicatrices.

## **226/ Lymphome de Hodgkin (Hodgkin Lymphoma)**

Le lymphome de Hodgkin se manifeste par une augmentation de volume des ganglions lymphatiques, le plus souvent au niveau du cou.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le lymphome de Hodgkin, notamment l'immunostimulation pour activer les lymphocytes T cytotoxiques contre les antigènes EBV, le renforcement de la surveillance immunitaire contre les protéines virales latentes, la promotion de l'apoptose des cellules tumorales par lyse médiée par les lymphocytes T et l'inhibition de la persistance virale dans les cellules tumorales ; les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter les axes antiprolifératifs et anti-angiogéniques, comme indiqué.

## **227/ Équilibre hormonal (Hommes) - Hormonal Balance (Men)**

L'équilibre hormonal chez l'homme désigne la régulation optimale d'hormones clés telles que la testostérone, le cortisol, l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes, etc. Ce déséquilibre peut être perturbé par le vieillissement, le stress ou des problèmes métaboliques, entraînant des symptômes comme la fatigue, une baisse de la libido, des sautes d'humeur et une perte musculaire. Justification mécanistique : Les peptides sont sélectionnés pour stimuler l'axe hypothalamo-hypophysé-gonadique (HHG) et ainsi favoriser la production de testostérone, moduler les voies de

signalisation du stress et de l'appétit, réguler l'homéostasie vasculaire et hydrique, améliorer la neuromodulation pour stimuler l'excitation et soulager la douleur, et soutenir les fonctions métaboliques. Les peptides issus d'études endocriniennes validées sont privilégiés, tandis que les peptides de synthèse sont conçus pour agir sur les axes antioxydants et immunomodulateurs, assurant ainsi un équilibre complet.

## 228/ Déséquilibres hormonaux (Hormone Imbalance)

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour les déséquilibres hormonaux, notamment la régulation des hormones métaboliques, l'équilibre hydrique et électrolytique, la modulation des hormones reproductives et sociales, le contrôle inhibiteur de plusieurs hormones, la régulation neuroendocrinienne, les voies de libération des gonadotrophines, l'homéostasie du calcium, la gestion du stress et la stimulation de l'hormone de croissance. Ces axes permettent de traiter divers dysfonctionnements endocriniens tels que la résistance à l'insuline, les déséquilibres hydriques, les troubles de la reproduction, l'hypersécrétion hormonale, les effets gastro-intestinaux et vasculaires, les problèmes de puberté et de fertilité, le métabolisme osseux, la fonction surrénalienne et les retards de croissance. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour la régulation endocrinienne ; les deux derniers sont des peptides conçus pour renforcer la protection antioxydante et améliorer la modulation des récepteurs afin de maintenir un équilibre hormonal durable. Les peptides conçus sont clairement identifiés comme tels.

## 229/ Bouffées de chaleur (Hot flashes)

Les bouffées de chaleur (symptômes vasomoteurs) survenant à la ménopause et dans d'autres états d'hypogonadisme résultent d'une dérégulation de la thermorégulation due à la chute des œstrogènes. Cette dérégulation entraîne une hypersensibilité du centre thermorégulateur hypothalamique (en particulier l'aire préoptique), une augmentation du tonus noradrénergique et une vasodilatation périphérique transitoire via des pics d'oxyde nitrique (NO) et de peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). Les principaux axes physiopathologiques sont les suivants :

1. Déséquilibre des neurotransmetteurs : augmentation de la noradrénaline, diminution des taux de sérotonine et de GABA.
2. Hyperactivité des neurones KNDy hypothalamiques : les neurones à kisspeptine/neurokinine B/dynorphine induisent une pulsativité de la GnRH et une instabilité thermorégulatrice.
3. Amplification du stress oxydatif : les espèces réactives de l'oxygène (ROS) mitochondriales dans les neurones hypothalamiques abaissent le seuil de température de consigne.
4. « Hyperréactivité endothéliale NO/CGRP » : vasodilatation cutanée exagérée lors de stimulations thermogéniques.
5. « Dysrégulation du système nerveux autonome » : hyperactivité sympathique associée à une altération de la régulation parasympathique.

L'ensemble peptidique ci-dessous cible :

- L'antagonisme du récepteur NK3R (récepteur de la neurokinine-3) pour supprimer l'hyperactivité de KNDy.
- L'agonisme partiel du récepteur  $\alpha$ 2-adrénergique pour atténuer la libération de noradrénaline.
- La modulation allostérique positive du récepteur GABA<sub>A</sub> (via l'interface de la sous-unité  $\beta$  transmembranaire).
- L'élimination des ROS mitochondriales et la stabilisation de l'UCP2 dans les neurones préoptiques.
- La perturbation du récepteur CGRP (CLR/RAMP1) par mimétisme de liaison compétitif de RAMP1.
- Recrutement de coactivateurs biaisé par le récepteur bêta des œstrogènes (ER $\beta$ ) (non hormonal).

- Désensibilisation de TRPV1 par occlusion des pores extracellulaires.
- Activation de SIRT1 pour favoriser la biogenèse mitochondriale et réduire l'excitabilité neuronale.

### **230/ Virus du papillome humain (VPH) - Human Papilloma Virus (HPV)**

L'infection à papillomavirus humain (HPV) est une infection sexuellement transmissible (IST) courante. La quasi-totalité des personnes sexuellement actives seront infectées à un moment de leur vie, le plus souvent sans présenter de symptômes.

L'infection à HPV peut se manifester par des lésions cutanées, génitales et au niveau de la gorge.

Les principales cibles biologiques comprennent les protéines de capsid L1 et L2 du VPH pour l'entrée dans la cellule, les oncoprotéines E6 et E7 pour la transformation cellulaire, les récepteurs de surface des cellules hôtes tels que les intégrines et les protéoglycanes à héparane sulfate, les points de contrôle immunitaire, les régulateurs de l'apoptose comme p53 et Rb, et l'ADN polymérase virale. Les mécanismes impliqués comprennent la fixation virale et l'endocytose, la dégradation des suppresseurs de tumeurs par E6/E7 entraînant une prolifération incontrôlée, l'échappement immunitaire par la régulation négative du CMH, l'infection persistante causant des lésions de l'ADN et la progression potentielle vers une dysplasie ou un cancer. Les familles de motifs conceptuels ou types d'échafaudages pertinents comprennent des motifs hélicoïdaux amphipathiques pour la lyse membranaire des cellules infectées, des structures cyclisées par ponts disulfure pour la liaison aux oncoprotéines virales, des échafaudages polyproliniques étendus pour la perturbation des interactions protéiques, des motifs sensibles à l'oxydoréduction incorporant des résidus oxydés pour la modulation du stress cellulaire, des structures en boucle chargées pour l'interférence électrostatique avec l'ADN viral et des motifs glycomimétiques avec des modifications post-traductionnelles des glucides pour la compétition avec les glycanes de l'hôte. Les modes d'action hypothétiques incluent la perturbation directe de la capsid virale pour bloquer l'entrée, l'inhibition de l'interaction E6-p53 pour restaurer l'apoptose, le renforcement de la signalisation immunitaire innée pour éliminer les cellules infectées, l'induction de dommages oxydatifs de manière sélective dans les cellules transformées, l'interférence avec la machinerie de réplication virale et le renforcement des barrières épithéliales pour empêcher la propagation. Les considérations physicochimiques ou pharmacodynamiques attendues comprennent la pénétration muqueuse pour une administration topique ou intralésionnelle, la résistance à la dégradation protéolytique via des PTM ou la cyclisation, une hydrophobicité équilibrée pour éviter l'agrégation et une immunogénicité adaptée pour susciter des réponses ciblées des lymphocytes T sans auto-immunité.

### **231/ Maladie de Huntington (Huntington's Disease)**

La maladie de Huntington (parfois appelée chorée de Huntington) est une maladie héréditaire et rare, qui se traduit par une dégénérescence neurologique ...

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la maladie de Huntington, notamment l'inhibition de l'agrégation de la huntingtine mutante, l'inhibition des caspases, la réduction du stress oxydatif, la neuroprotection, les effets anti-inflammatoires, la protection mitochondriale et l'amélioration de la signalisation du BDNF. Les peptides conçus sont identifiés et complémentaires pour des mécanismes régénérateurs et antifibrotiques supplémentaires.

### **232/ Hyperthyroïdie (Hyperactive thyroid)**

Ces peptides ciblent principalement l'hyperthyroïdie en inhibant la sécrétion de TSH et la production d'hormones thyroïdiennes, en modulant les réponses auto-immunes dans la maladie de Basedow, en réduisant l'inflammation, en favorisant la tolérance immunitaire et en assurant la protection des organes et le soulagement des symptômes. L'octréotide, la somatostatine-14 et les analogues du lanréotide inhibent la fonction thyroïdienne ; le 5D-K1, le 9B-N et le P19 sont dérivés du récepteur de la TSH (TSHR) et utilisés en immunothérapie spécifique d'antigène ; la thymosine alpha-1 et l'alpha-MSH renforcent la modulation immunitaire ; le BPC-157 et le LL-37 exercent des effets anti-inflammatoires et régénérateurs.

### **233/ Hyperaldostéronisme (Hyperaldosteronism)**

L'hyperaldostéronisme est une affection caractérisée par une production excessive d'aldostérone : L'aldostérone (hormone produite et sécrétée par les glandes surrénales, signale aux reins de retenir davantage de sodium et d'excréter plus de potassium, entraîne une hypertension, une hypokaliémie (manque de potassium) et des complications cardiovasculaires et rénales potentielles. Principe d'action : les peptides peuvent agir sur des aspects clés en favorisant la natriurèse et la diurèse, en inhibant la sécrétion ou l'action de l'aldostérone, en modulant le système rénine-angiotensine-aldostérone et en exerçant un effet vasodilatateur pour abaisser la pression artérielle et protéger les organes. Les neuf premiers peptides sont des exemples concrets ; les peptides 10 à 12 sont des peptides de synthèse.

### **234/ Hyperbilirubinémie (Hyperbilirubinemia)**

L'hyperbilirubinémie se caractérise par une élévation du taux de bilirubine dans le sang, souvent à l'origine d'un ictère. Ce phénomène peut être dû à une augmentation de la production de bilirubine par hémolyse, à une altération de sa captation ou de sa conjugaison hépatique, ou à une diminution de son excrétion en cas de dysfonctionnement ou d'obstruction hépatique. Le mécanisme d'action repose sur des peptides qui assurent une hépatoprotection, réduisent l'inflammation, renforcent l'activité antioxydante et modulent la fonction hépatique afin de diminuer le taux de bilirubine et d'atténuer les lésions hépatiques associées. Les peptides conçus à cet effet sont signalés lorsqu'ils sont utilisés pour compléter l'action thérapeutique, notamment en améliorant la conjugaison et l'excrétion.

### **235/ Hyperglycémie (Hyperglycemia)**

Hyperglycémie Ces peptides agissent principalement sur l'hyperglycémie en stimulant la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante, en inhibant la libération de glucagon, en ralentissant la vidange gastrique pour réduire les pics de glycémie postprandiaux, en améliorant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la protection des cellules bêta et en exerçant des effets anti-inflammatoires et régénérateurs pour atténuer les complications du diabète. Le GLP-1, l'exénatide et le pramlintide sont bien validés en pratique clinique pour la prise en charge du diabète ; le BPC-157 et la thymosine bêta-4 jouent un rôle de soutien dans la réparation tissulaire ; les peptides conçus complètent ces traitements par des mécanismes ciblés de contrôle de la glycémie et de neuroprotection ; ces mécanismes sont étayés par des données précliniques et cliniques, et leur biocompatibilité et les différentes options d'administration offrent une grande faisabilité ; la stabilité dans des conditions physiologiques et la possibilité d'une administration sous-cutanée sont des points importants à considérer.

### 236/ Hypermétropie - Hyperopia (Farsightedness)

Défaut de l'œil qui fait que l'image se forme en arrière de la rétine (opposé à *myopie*).

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés dans l'hypermétropie, notamment la régulation de la croissance oculaire, le remodelage scléral, les effets anti-inflammatoires, la réparation tissulaire, la fonction mitochondriale, l'immunomodulation et les propriétés antioxydantes. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour renforcer l'action antioxydante et le soutien scléral.

### 237/ Hyperoxalurie (Hyperoxaluria)

La prise en charge thérapeutique de l'hyperoxalurie repose sur cinq axes principaux : la restauration de l'intégrité de la barrière intestinale afin de minimiser l'absorption passive d'oxalate alimentaire, la stimulation de la sécrétion intestinale active d'oxalate via le transporteur SLC26A6, la protection des cellules tubulaires rénales contre l'inflammation induite par les cristaux d'oxalate de calcium, la modulation de l'axe intestin-rein pour favoriser l'élimination systémique et l'inhibition de la synthèse endogène d'oxalate dans le foie. Parmi les peptides actuellement utilisés, on trouve des séquences favorisant la cicatrisation intestinale telles que BPC-157 et le larazotide, ainsi que des facteurs dérivés d'« *Oxalobacter formigenes* » et des fragments VIP qui stimulent le transport de l'oxalate. Les peptides de synthèse (indiqués par un avertissement) étendent ces mécanismes en inhibant de manière ciblée le métabolisme des précurseurs de l'oxalate et en séquestrant les cations dans la lumière digestive.

### 238/ Hyperparathyroïdie (Hyperparathyroidism)

L'hyperparathyroïdie (HPT) est une affection clinique caractérisée par une surproduction d'hormone parathyroïdienne (PTH), entraînant une perturbation de l'homéostasie du calcium et du phosphate, une résorption osseuse et des complications rénales. Le mécanisme d'action des peptides repose sur plusieurs axes clés : (1) l'activation du récepteur sensible au calcium (CaSR) (calcimimétiques) pour inhiber directement la sécrétion de PTH ; (2) l'antagonisme du récepteur de l'hormone parathyroïdienne (PTHr1) pour bloquer les effets systémiques de l'excès de PTH sur les os et les reins ; (3) l'inhibition des ostéoclastes par la modulation de RANKL/OPG pour limiter la perte osseuse ; et (4) la modulation de la rétroaction métabolique par le GLP-1 et les fragments de PTH. [Conçus : D-CaSR-1, D-PSI-1].

### 239/ Hypertension (Hypertension)

L'hypertension artérielle (HTA) correspond à une augmentation anormale de la pression du sang sur la paroi des artères.

L'hypertension implique une dérégulation sur plusieurs axes : (1) suractivation du SRAA (signalisation angiotensine II-AT1R), (2) dysfonction endothéliale (biodisponibilité réduite du NO, élévation de l'ET-1), (3) hypercontractilité des muscles lisses vasculaires (sensibilisation au  $Ca^{2+}$  via RhoA/ROCK), (4) hyperactivité sympathique (dérégulation  $\alpha$ 2-adrénergique centrale), (5) stress oxydatif (ROS induits par la NADPH oxydase altérant la vasodilatation), (6) rétention rénale de sodium (dérégulation d'ENaC/NCC), (7) inflammation vasculaire de bas grade (NF- $\kappa$ B, IL-6, TNF- $\alpha$ ) et (8) rigidification artérielle (déséquilibre MMP/TIMP, réticulation du collagène). L'ensemble de peptides est conçu pour

: antagoniser AT1R et ETaR, améliorer le couplage eNOS, inhiber ROCK2, moduler le tonus adrénergique central via l'agonisme  $\alpha$ 2A, supprimer l'assemblage de NOX2, promouvoir la natriurèse via l'inhibition d'ENaC, supprimer la sécrétion d'IL-1 $\beta$  par les macrophages vasculaires et inhiber la réticulation du collagène médiée par LOX. Chaque mécanisme est ciblé par au moins une structure de base conçue rationnellement, présentant une spécificité au niveau des résidus : antagonisme d'AT1R via des mimétiques de biphényle à coude bêta contraint, recouplage d'eNOS via des motifs redox mimétiques de tétrahydrobioptérine, inhibition de ROCK2 via des hélices de pseudosubstrat, etc. Toutes les conceptions intègrent des résidus signatures spécifiques à la condition (par exemple, Cha pour la résistance aux ROS dans les peptides ciblant NOX2, Dap pour la solubilité tubulaire rénale dans les peptides natriurétiques), des agrafes non canoniques et des modifications post-traductionnelles pour garantir la sélectivité de la cible, la résistance aux protéases et le ciblage compartimental.

## 240/ Hypothyroïdie (Hypoactive thyroid)

Les axes thérapeutiques de l'hypothyroïdie comprennent l'immunomodulation pour supprimer l'auto-immunité, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation thyroïdienne, la régénération du tissu thyroïdien, l'immunomodulation antimicrobienne pour l'équilibre immunitaire, des effets vasodilatateurs pour la protection cardiovasculaire, des propriétés antioxydantes pour lutter contre le stress oxydatif, la protection des cellules thyroïdiennes, la stimulation de la production hormonale, la régulation métabolique et le maintien de la santé osseuse. Les peptides proposés, déjà utilisés en pratique clinique, agissent sur ces axes par des mécanismes tels que la restauration immunitaire, la modulation vasculaire, la cicatrisation tissulaire, la réduction de l'inflammation et la vasodilatation ; des peptides de synthèse (6 à 10) complètent ces axes en ciblant des axes supplémentaires comme l'activité antioxydante, la protection cellulaire, la stimulation hormonale, l'amélioration du métabolisme et la protection osseuse.

## 241/ Hypoglycémie (Hypoglycemia)

L'hypoglycémie implique des mécanismes clés tels qu'une régulation négative du glucose, une activité insulinique excessive, une déplétion du glycogène hépatique, un stress oxydatif et des lésions neuronales dues à une faible glycémie. Les cibles biologiques comprennent les récepteurs du glucagon pour une élévation rapide de la glycémie, les récepteurs du GLP-1 pour l'antagonisme dans l'hypoglycémie réactionnelle, les voies de sécrétion d'insuline et les stabilisateurs mitochondriaux pour la protection cellulaire. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes par mimétisme hormonal, modulation des récepteurs et actions cytoprotectrices. Les 10 premiers peptides sont validés en conditions réelles (données cliniques, précliniques ou issues de la littérature scientifique, notamment des articles de PubMed et PMC), couvrant l'ensemble de la pathologie sans approche conceptuelle. Leurs modes d'action incluent l'induction de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse, le blocage des pics d'insuline postprandiaux, le maintien de l'équilibre métabolique et l'atténuation des dommages induits par l'hypoglycémie. Considérations physico-chimiques : structures linéaires de longueurs variables pour une absorption rapide ; certains peptides sont amidés pour une demi-vie prolongée. Les propriétés pharmacodynamiques permettent une administration par injection, voie nasale ou sous-cutanée pour des effets aigus ou préventifs.

## 242/ Hypogonadisme lié à l'âge - Hypogonadism (Age Related)

L'hypogonadisme lié à l'âge se caractérise par une diminution progressive de la production d'hormones gonadiques, principalement de testostérone chez l'homme. Il en résulte des symptômes tels qu'une baisse d'énergie, de masse musculaire, de densité osseuse, de libido et de fonctions cognitives, ainsi qu'un risque accru de troubles métaboliques. Justification mécanistique : Les peptides sont sélectionnés pour stimuler les axes hormonaux, améliorer la santé métabolique, soutenir la fonction immunitaire, optimiser les performances sexuelles et favoriser la régénération tissulaire et la neuroprotection. Les peptides issus d'études validées sur l'hypogonadisme et le vieillissement sont privilégiés, tandis que les peptides de synthèse sont sélectionnés pour leurs propriétés antioxydantes et immunomodulatrices renforcées.

### **243/ Soutien de l'hypothalamus (Hypothalamus support)**

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le soutien de l'hypothalamus, notamment la régulation hormonale pour équilibrer la fonction endocrinienne, la neuroprotection pour préserver les neurones, des actions anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation, des effets antioxydants pour atténuer le stress oxydatif, la modulation de la réponse au stress pour réguler l'axe HPA, le contrôle de l'appétit et du métabolisme, la régulation du cycle veille-sommeil et la régénération tissulaire globale. Les 10 premiers peptides sont issus de la pratique clinique et leurs effets sont validés par des études sur la fonction hypothalamique, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter l'action sur les axes antioxydants et régénérateurs, comme indiqué.

### **244/ Scoliose idiopathique de l'adolescent et du jeune adulte (Idiopathic Adolescent & Early-Adult Scoliosis)**

Scoliose idiopathique de l'adolescent et du jeune adulte : asymétrie du tonus musculaire paravertébral, déséquilibre de l'activité ostéoblastique/ostéoclastique, mécanotransduction aberrante au niveau des cartilages de croissance vertébraux, inflammation chronique de bas grade des facettes articulaires, stress oxydatif des réseaux de collagène I/II, remodelage excessif de la matrice extracellulaire (MEC) du côté concave, altération des voies de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine et BMP, sensibilisation des fibres nerveuses à la douleur, fatigue mitochondriale des muscles profonds de la colonne vertébrale, angiogenèse altérée pendant la croissance vertébrale, accumulation de chondrocytes sénescents au niveau des plateaux vertébraux.

1. Remodelage de la MEC/limitation de la fibrose : inhibition de la surproduction de collagène induite par le TGF- $\beta$ /Smad au niveau des ligaments paravertébraux concaves.
2. Action anti-inflammatoire : suppression de l'IL-6, de la COX-2 et de la substance P dans la synoviale des facettes articulaires et les muscles paravertébraux.
3. Soutien des voies métaboliques ou endocriniennes : orienter la voie Wnt/ $\beta$ -caténine et BMP-2 vers une activité ostéoblastique symétrique.
4. Détoxification du stress oxydatif : éliminer les ROS générées par une charge mécanique asymétrique.
5. Stabilité mitochondriale : maintenir la production d'ATP dans les muscles multifides et érecteurs du rachis afin de réduire la progression de la courbure liée à la fatigue.
6. Protection anti-apoptotique : protéger les ostéocytes et les chondrocytes de la mort mitochondriale induite par le stress mécanique.
7. Modulation des canaux ioniques ou des transporteurs : normaliser l'activité de TRPV1, Nav1.7 et P2X4 afin de réduire les douleurs lombaires chroniques.
8. Modulation de l'angiogenèse : augmenter transitoirement et de manière contrôlée la vascularisation des cartilages de croissance vertébraux pour une croissance symétrique.

9. Modulation de la sénescence : éliminer sélectivement les chondrocytes sénescents p16<sup>INK4a</sup>-positifs qui perturbent le remodelage des cartilages de croissance. 10. Protéostasie / modulation de l'autophagie - augmenter le flux de LC3 pour éliminer les fragments agrégés de mécanorécepteurs et de collagène.

## **245/ Stimulation du métabolisme (Increase Metabolism)**

Le métabolisme est l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent dans l'organisme et, en particulier, le métabolisme énergétique, qui regroupe les voies métaboliques et les réactions permettant de produire l'énergie nécessaire au fonctionnement cellulaire.

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour stimuler le métabolisme, notamment l'amélioration de la fonction mitochondriale pour une meilleure production d'énergie, la promotion de la lipolyse pour la dégradation des graisses, la modulation hormonale via les voies GLP-1 et GH pour la régulation métabolique, l'activation de la thermogénèse dans le tissu adipeux brun, la régulation de l'appétit pour contrôler l'apport énergétique et une amélioration globale du métabolisme du glucose et des lipides. Les 10 premiers peptides sont issus de la pratique clinique et validés par des études métaboliques, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter l'action sur les axes antioxydants et thermogéniques, comme indiqué.

## **246/ Infertilité féminine (Infertility (female))**

L'infertilité féminine se définit comme l'incapacité de concevoir après 12 mois de rapports sexuels réguliers non protégés. Elle touche environ 15 % des couples dans le monde. Ses causes sont multiples : troubles de l'ovulation (par exemple, SOPK, aménorrhée hypothalamique), lésions tubaires, endométriose, anomalies utérines, diminution de la réserve ovarienne liée à l'âge ou à une insuffisance ovarienne prématurée, facteurs métaboliques tels que l'obésité et la résistance à l'insuline, problèmes immunitaires et inflammatoires, stress oxydatif, stress psychologique, déséquilibres du microbiote intestinal et anomalies de l'autophagie. Les mécanismes physiopathologiques impliquent des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien, des déséquilibres hormonaux, une inflammation, des lésions oxydatives des ovocytes, une diminution de la qualité folliculaire et une implantation altérée.

Justification mécanistique : Ces polypeptides ciblent des axes clés tels que la régulation de l'HPO pour l'induction de l'ovulation, l'amélioration du métabolisme en cas de résistance à l'insuline dans le SOPK, la modulation immunitaire dans l'endométriose, la réduction du stress oxydatif dans les ovocytes, la cicatrisation tissulaire pour la réparation anatomique et la préservation de la réserve ovarienne grâce à des propriétés anti-âge. Leur justification scientifique repose sur la stimulation hormonale, la protection cellulaire et la modulation des voies de signalisation, leur faisabilité étant étayée par la littérature scientifique relative à des peptides similaires. Les aspects physico-chimiques pris en compte incluent la stabilité, la biodisponibilité et le ciblage des tissus ovariens. Les polypeptides conçus sont identifiés et utilisés pour couvrir les axes de l'autophagie et du stress, permettant ainsi une prise en charge thérapeutique globale.

## **247/ Infertilité masculine (Infertility (male))**

L'infertilité masculine désigne l'incapacité d'un homme à concevoir un enfant malgré des rapports sexuels réguliers non protégés. Elle est souvent due à des problèmes tels qu'une faible numération ou mobilité des spermatozoïdes, des déséquilibres hormonaux, un stress oxydatif, une inflammation, des

troubles métaboliques ou des facteurs génétiques. Justification mécanistique : Les polypeptides sélectionnés ciblent des axes thérapeutiques clés, notamment la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique (HHG) pour l'équilibre hormonal, la réduction du stress oxydatif pour préserver l'intégrité des spermatozoïdes, l'amélioration de la spermatogenèse pour accroître la production de spermatozoïdes, l'amélioration de la mobilité des spermatozoïdes pour un meilleur potentiel de fécondation, la régulation métabolique pour traiter l'infertilité liée à l'obésité ou au diabète, et des mécanismes supplémentaires tels que des effets anti-inflammatoires et une protection contre l'hypoxie. Les polypeptides conçus sont signalés lorsqu'ils sont utilisés afin de garantir une couverture exhaustive de tous les aspects. Les conceptions conceptuelles sont basées sur des voies connues et justifiées scientifiquement quant à leur faisabilité et leurs modes d'action, y compris leurs propriétés physico-chimiques telles que la stabilité et la solubilité.

## **248/ Inflammation (Générale) - Inflammation (General)**

L'inflammation générale implique des mécanismes clés tels que la production de cytokines pro-inflammatoires (par exemple, TNF- $\alpha$ , IL-6), l'activation de voies de signalisation comme JAK-STAT et NF- $\kappa$ B, le recrutement de cellules immunitaires, le stress oxydatif et des phases de résolution altérées. Les cibles biologiques comprennent la kinase JAK2, les facteurs de transcription STAT, les récepteurs TLR4, les récepteurs IL-15 et les voies d'activation microgliales. Les peptides proposés ciblent ces axes par l'inhibition des kinases, le blocage de la transduction du signal, la suppression des cytokines et la promotion de phénotypes de macrophages anti-inflammatoires. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (à partir de la littérature, d'études précliniques ou de brevets tels que des articles de PMC et des références de revues scientifiques), couvrant l'ensemble de la pathologie sans conception conceptuelle. Leurs modes d'action incluent la liaison à des sites catalytiques pour l'inhibition des voies de signalisation, la régulation négative des gènes inflammatoires et la modulation des interactions avec les récepteurs. Considérations physicochimiques : la plupart sont des peptides linéaires dont la longueur favorise l'absorption cellulaire ; certains présentent une résistance aux protéases ; la pharmacodynamique suggère un potentiel d'administration topique ou systémique pour réduire l'inflammation dans divers modèles.

## **249/ Grippe A (Influenza A)**

La structure peptidique cible la pathogenèse de la grippe A par quatre mécanismes synergiques : inhibition de l'entrée virale (peptide 1), atténuation de l'orage cytokinique (peptide 2), blocage de la neuraminidase (peptide 3) et stimulation de la réparation de l'épithélium respiratoire (peptide 4). Cette stratégie intégrée perturbe la fixation virale, module l'hyperinflammation, prévient la libération virale et accélère la cicatrisation des muqueuses sans interférer avec les récepteurs immunitaires de l'hôte.

## **250/ Piqûres d'insectes (Insect bites)**

Les piqûres d'insectes déclenchent une réaction inflammatoire localisée caractérisée par la libération d'histamine, de prostaglandines et de cytokines pro-inflammatoires, entraînant douleur, gonflement et prurit (démangeaisons). Le mécanisme d'action de l'intervention thérapeutique repose sur le ciblage de plusieurs axes : 1) une action anti-inflammatoire pour supprimer les orages cytokiniques et l'infiltration leucocytaire ; 2) une action analgésique via l'activation locale des récepteurs opioïdes pour atténuer les signaux de douleur ; 3) une action antiprurigineuse pour moduler les voies neuronales spécifiques du prurit ; et 4) une accélération de la réparation tissulaire pour cicatriser la

lésion cutanée. Ce traitement complet utilise dix peptides bioactifs existants et deux séquences synthétiques pour traiter tous les aspects de la détresse induite par les piqûres. [Les peptides 11 et 12 sont de production synthétique].

## **251/ Insomnie (Insomnia)**

L'insomnie est un trouble du sommeil caractérisé par des difficultés d'endormissement ou de maintien du sommeil, entraînant une altération du fonctionnement diurne. Elle implique une dérégulation de l'hyperéveil, des réponses au stress via l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA), des rythmes circadiens, de la signalisation GABAergique, des voies de l'orexine, de la signalisation de la mélatonine, de l'inflammation et de l'axe intestin-cerveau. Les polypeptides proposés ciblent ces mécanismes à travers des exemples concrets étudiés pour favoriser le sommeil, ainsi que deux polypeptides conçus spécifiquement (et signalés comme tels) pour l'antagonisme de l'orexine et la modulation de l'axe intestin-cerveau. Leur justification scientifique repose sur la modulation de la libération des neurotransmetteurs, de la liaison aux récepteurs et des voies physiologiques afin d'améliorer l'endormissement et la qualité du sommeil.

## **252/ Intertrigo (Intertrigo)**

L'intertrigo est une macération cutanée dans les zones de plis provoquée par l'humidité et/ou une infection.

Les principales cibles biologiques comprennent les cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , les protéines de surface microbiennes de *Candida* et de bactéries comme *Staphylococcus*, les composants de la barrière cutanée, notamment les protéines des jonctions serrées et les céramides, les producteurs d'espèces réactives de l'oxygène, les récepteurs immunitaires des kératinocytes et des macrophages, ainsi que les effecteurs de l'apoptose dans les cellules épidermiques. Les mécanismes impliqués comprennent l'activation de la signalisation pro-inflammatoire via les TLR et NF- $\kappa$ B, la perturbation de l'équilibre du microbiome cutané entraînant une prolifération de bactéries opportunistes, l'altération de l'intégrité de la barrière épithéliale due à la friction et à l'humidité, l'accumulation de dommages oxydatifs causés par les ROS, l'activation aberrante de l'immunité innée exacerbant l'érythème et le prurit, et la mort cellulaire induite par le stress dans les zones intertrigineuses. Les familles de motifs conceptuels ou types d'échafaudages pertinents comprennent des structures hélicoïdales amphipathiques pour la perturbation de la membrane microbienne, des boucles cyclisées par des ponts disulfure pour une liaison protéique stable, des échafaudages étendus riches en proline pour l'interaction stérique avec les jonctions, des motifs linéaires sensibles à l'oxydoréduction avec des résidus oxydés pour la neutralisation des ROS, des éléments en coude  $\beta$  chargés pour l'interférence avec les cytokines et des cycles incorporant de la sélénocystéine pour une capacité antioxydante accrue. Les modes d'action hypothétiques impliquent la lyse directe des microbes pathogènes pour restaurer l'équilibre du microbiome, la suppression des cascades inflammatoires pour réduire les rougeurs et les gonflements, le renforcement des protéines barrières pour améliorer la restauration cutanée et réduire la rétention d'humidité, la neutralisation des espèces oxydantes pour protéger la viabilité tissulaire, la régulation négative de l'hyperactivation immunitaire pour minimiser les démangeaisons et la douleur, et le blocage des voies apoptotiques pour soutenir la résilience épidermique. Les considérations physicochimiques ou pharmacodynamiques attendues comprennent une hydrophilie élevée pour l'application dans les plis humides, l'incorporation de modifications post-traductionnelles pour la résistance aux protéases, une taille compacte pour l'absorption topique, une charge neutre à positive pour éviter l'irritation et une faible allergénicité pour prévenir l'exacerbation.

## **253/ Obstruction intestinale (Intestinal obstruction)**

Les peptides proposés ciblent l'obstruction intestinale en agissant sur divers mécanismes : réduction de l'inflammation pour diminuer l'œdème, stimulation de la motilité pour améliorer le péristaltisme intestinal, prévention des adhérences grâce à des effets antifibrotiques, réparation et régénération tissulaires pour lever les obstructions, immunomodulation pour gérer les réponses immunitaires et protection de la muqueuse pour maintenir l'intégrité de la barrière intestinale. Ces peptides sont conçus pour compléter les approches anti-adhésives et de stimulation de la motilité.

## **254/ Psoriasis inversé (Inverse psoriasis)**

Le psoriasis inversé est une pathologie chronique inflammatoire qui affecte la peau. Il relève des maladies auto-immunes. Plaques rouges non squameuses, démangeaisons, brûlures en sont les principaux signes cliniques.

Ces peptides ciblent principalement le psoriasis inversé en atténuant l'inflammation par la suppression des cytokines, en modulant les réponses immunitaires aberrantes, en favorisant la réparation et la régénération de l'épiderme, en exerçant des effets antimicrobiens pour prévenir les infections des plis cutanés, en réduisant le prurit et en renforçant l'intégrité de la barrière cutanée. Le BPC-157, la thymosine  $\beta$ -4, le VIP, l' $\alpha$ -MSH, la thymosine  $\alpha$ -1 et le LL-37 sont validés dans la littérature pour le traitement des affections cutanées, tandis que les peptides de synthèse complémentaires présentent des mécanismes d'action ciblés ; voir les peptides de synthèse [7-10]. Ces approches sont étayées par des études précliniques et cliniques, et présentent une grande faisabilité grâce à leur biocompatibilité, leurs options d'administration topique ou systémique et leur stabilité dans le derme ; les points à prendre en compte incluent les agents de pénétration et les risques d'allergénicité.

## **255/ Syndrome de l'intestin irritable (SII) - Irritable Bowel Syndrome (IBS)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le SII, notamment la modulation de la motilité intestinale via la signalisation VIP et GLP-1, la réduction de la douleur viscérale grâce aux tachykinines, une action anti-inflammatoire pour soulager l'inflammation intestinale, une action antimicrobienne pour corriger la dysbiose et la réparation tissulaire pour améliorer la fonction de barrière intestinale. Les peptides conçus sont identifiés et proposent des pistes de réflexion pour une réduction du stress et des mécanismes antifibrotiques supplémentaires.

## **256/ Régénération osseuse maxillaire (Jawbone Regrowth)**

Ces peptides agissent principalement sur la régénération osseuse maxillaire en stimulant la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse, en inhibant l'activité des ostéoclastes pour prévenir la résorption, en favorisant l'angiogenèse et la vascularisation, en améliorant la cicatrisation et la réparation tissulaire, en réduisant l'inflammation buccale et en assurant une protection antimicrobienne pour prévenir les infections pendant la régénération. Le tériparatide et les analogues de BMP induisent directement l'ostéogenèse, l'OP3-4 et la calcitonine régulent le remodelage osseux, le BPC-157 et la thymosine bêta-4 facilitent la réparation, le LL-37 offre des effets antimicrobiens et anti-inflammatoires, le VIP et le CGRP modulent les réponses vasculaires et inflammatoires, et le CPD4 favorise la régénération des tissus minéralisés. Ces peptides sont étayés par la littérature préclinique et clinique et présentent une grande faisabilité grâce à leur biocompatibilité, leur stabilité

et leur potentiel d'administration locale (gels ou injections). La résistance enzymatique dans la cavité buccale et la libération contrôlée restent toutefois à prendre en compte.

### **257/ Angiofibrome nasopharyngien juvénile (ANJ) - Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma (JNA)**

Les angiofibromes juvéniles sont des excroissances rares et bénignes qui peuvent se développer dans le nasopharynx.

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour l'angiofibrome nasopharyngien juvénile (ANJ), notamment l'action anti-angiogénique pour réduire la vascularisation tumorale, l'action anti-fibrotique pour inhiber la fibrose, l'action anti-inflammatoire pour atténuer l'œdème, l'immunomodulation et la réparation tissulaire post-traitement. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature.

### **258/ Kystes rénaux (Kidney cysts)**

Les kystes rénaux sont des poches remplies de liquide dans les reins. Leur gravité varie, allant des kystes bénins simples à la polykystose rénale (PKD), une maladie complexe caractérisée par la présence de multiples kystes et pouvant entraîner une augmentation du volume rénal, une hypertension, des douleurs et une insuffisance rénale. Mécanisme d'action : Les peptides ciblent l'inhibition de la croissance des kystes, la modulation de la sécrétion de liquide, les effets antifibrotiques et anti-inflammatoires, la néphroprotection, le blocage de la voie de signalisation du TGF- $\beta$  et la réduction de l'AMPc. Les peptides validés dans le cadre d'études sur la PKD et la fibrose rénale sont privilégiés ; les peptides de synthèse sont sélectionnés pour leur potentiel d'inhibition de la voie mTOR et de l'angiogénèse.

### **259/ Maladies rénales (Kidney disease)**

Les maladies rénales, et plus particulièrement l'insuffisance rénale chronique (IRC), se caractérisent par une perte progressive de la fonction rénale due à des facteurs tels que l'inflammation, la fibrose, le stress oxydatif et les dysfonctionnements vasculaires. Le mécanisme d'action repose sur des peptides qui assurent une néphroprotection, réduisent la fibrose, exercent des effets anti-inflammatoires et antioxydants, prennent en charge l'anémie et régulent la pression artérielle afin de ralentir la progression de la maladie et d'améliorer la fonction rénale. Les peptides conçus à cet effet sont identifiés lorsqu'ils sont utilisés en complément d'autres approches thérapeutiques, comme l'amélioration de la réparation et la modulation des tissus rénaux.

### **260/ Équilibre de la fonction rénale (Kidney fonction balance)**

L'équilibre de la fonction rénale vise à maintenir une fonction rénale optimale et à prévenir les dommages causés par l'inflammation, la fibrose, le stress oxydatif et les dysfonctionnements vasculaires. Des peptides aux propriétés néphroprotectrices, anti-inflammatoires, antifibrotiques et antioxydantes, qui régulent la pression artérielle et favorisent l'équilibre métabolique, sont sélectionnés avec soin. Des peptides spécifiques, conçus pour la supplémentation, sont particulièrement indiqués pour leurs effets anti-apoptotiques et immunomodulateurs.

## 261/ Calculs rénaux (néphrolithiase) - Kidney stones (Nephrolithiasis)

Calculs rénaux (néphrolithiase) - Ciblage de la sursaturation en oxalate de calcium, de la nucléation des cristaux, de la formation de plaques de Randall, des lésions des cellules tubulaires, de l'inflammation et du stress oxydatif.

Axes pertinents : (1) Métabolisme/endocrinien : inhibition de la synthèse rénale d'oxalate médiée par le CYP4A, augmentation de la réabsorption du  $\text{Ca}^{2+}$  via le TRPV5. (2) Anti-inflammatoire : suppression des cascades NLRP3/IL-1 $\beta$  déclenchées par l'adhésion des cristaux. (3) Détoxification du stress oxydatif : élimination des ROS générées à l'interface cristal-cellule. (4) Fonction barrière : renforcement du glycocalyx urothélial contre la pénétration des particules. (5) Modulation des canaux/transporteurs ioniques : régulation positive et négative de la claudine-14 pour limiter les fuites paracellulaires de  $\text{Ca}^{2+}$ . (6) Remodelage de la matrice extracellulaire : limitation de la fibrose interstitielle qui ancre les plaques de Randall. (7) Protéostasie/autophagie - améliore l'élimination des agrégats protéiques induits par les cristaux. Les peptides incorporent des clusters anioniques pour chélater le  $\text{Ca}^{2+}$  libre, des boucles mimétiques de l'oxalate pour bloquer de manière compétitive les faces de croissance des cristaux, des poignées redox Sec/Tyr et des patches cationiques pour l'ancrage membranaire.

## 262/Intoxication au LPS (LPS poisoning)

Les endotoxines sont aussi appelées « Lipopolysaccharides » (LPS) selon leur structure : lipides et sucres. Une élévation intense du LPS se retrouve dans les endotoxinoses septiques, dans de très nombreux syndromes inflammatoires associés à des maladies

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'intoxication au LPS, notamment la neutralisation des endotoxines pour se lier au LPS et l'inactiver, des actions anti-inflammatoires pour réduire la libération de cytokines, des effets antimicrobiens pour éliminer les bactéries, l'immunomodulation pour équilibrer la réponse immunitaire, une action antioxydante pour réduire le stress oxydatif et la protection des organes pour prévenir la défaillance multiviscérale. Les huit premiers peptides sont issus de la pratique clinique et ont fait l'objet de validations issues d'études sur l'endotoxémie, tandis que les peptides 9 à 12 ont été conçus pour compléter l'action antioxydante et la protection des organes ; leur conception est clairement indiquée.

## 263/ Labyrinthite (Labyrinthitis)

La labyrinthite est une inflammation du **labyrinthe de l'oreille interne**, généralement déclenchée par des infections virales ou bactériennes, et se manifestant par des symptômes tels que vertiges, perte auditive, acouphènes et nausées.

Mécanisme d'action : Ces peptides ciblent des mécanismes clés comme l'anti-inflammation (en réduisant la signalisation JNK et TGF- $\beta$ , ainsi que le stress oxydatif), l'action antimicrobienne (contre les bactéries responsables d'otites), l'otoprotection (en protégeant les cellules ciliées et les nerfs) et l'homéostasie des fluides (en régulant l'endolymphe pour atténuer les troubles vestibulaires). Les dix premiers sont des peptides validés en pratique clinique pour les affections de l'oreille interne ou les inflammations associées ; les deux derniers ont été conçus pour élargir le champ d'action grâce à des structures inédites, offrant ainsi de potentiels effets antiviraux et régénérateurs.

## 264/ Intolérance au lactose (Lactose Intolerance)

L'intolérance au lactose est un trouble digestif caractérisé par l'incapacité à digérer correctement le lactose en raison d'une production insuffisante de lactase, ce qui entraîne des symptômes gastro-intestinaux tels que ballonnements, diarrhée et douleurs abdominales. Justification mécanistique : Des peptides déjà utilisés, comme le GLP-2, le téduglutide et le PYY, améliorent l'intégrité de la barrière intestinale, l'absorption des nutriments et les fonctions pro-absorptives afin d'atténuer les aspects de cette pathologie liés à la malabsorption. Afin de couvrir d'autres axes d'action, tels que l'induction de la lactase, l'anti-inflammation, la modulation du microbiome, la protection antioxydante, la régulation de la motilité et le soulagement des symptômes, des peptides de synthèse (identifiés comme tels) sont proposés. Ces peptides sont basés sur des motifs peptidiques reconnus pour leurs bienfaits sur la santé intestinale, leur faisabilité étant étayée par des propriétés physico-chimiques et des activités biologiques connues.

## 265/ Laryngite (Laryngitis)

Les peptides ciblent des mécanismes clés de la laryngite, tels que les effets anti-inflammatoires, l'activité antimicrobienne, la cicatrisation et la régénération de la muqueuse, le soulagement de la douleur, l'immunomodulation, les effets antioxydants, la réduction de l'œdème et le soutien de la fonction des cordes vocales.

Lancé le : – Arrêté le : Relevé compteur Spooky2 :  
Relancé le : – Arrêté le : Relevé compteur Spooky2 :

## 266/ Reflux laryngo-pharyngé (RLP) - Laryngopharyngeal Reflux (LPR)

Le reflux laryngo-pharyngé (RLP) survient quand l'acide présent naturellement dans l'estomac remonte au niveau du pharynx (gorge) et du larynx (organe qui produit la voix). Le reflux laryngo-pharyngé est différent du reflux gastro-œsophagien (RGO) qui lui survient lorsque l'acide présent dans l'estomac remonte au niveau de l'œsophage, mais ne va pas plus haut.

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le reflux laryngo-pharyngé, notamment la protection de la muqueuse pour favoriser la cicatrisation des tissus, des actions anti-inflammatoires pour réduire l'irritation, la régénération tissulaire pour la réparation, des effets antioxydants pour atténuer le stress oxydatif, la modulation de la motilité pour prévenir le reflux, le soulagement de la douleur pour la gestion des symptômes et une protection antimicrobienne contre les infections secondaires. Les 10 premiers peptides sont issus de la pratique clinique et ont fait l'objet de validations issues d'études sur le RGO et le RLP, tandis que les peptides 11 et 12 ont été conçus pour compléter l'action sur les axes antioxydants et régénérateurs, comme indiqué précédemment.

## 267/ Syndrome de l'intestin perméable (Leaky Gut Syndrome)

L'intestin poreux, aussi appelé *leaky gut syndrome*, est un trouble qui affecte la barrière de l'intestin, principalement l'intestin grêle.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le syndrome de l'intestin perméable, notamment la restauration de la barrière intestinale pour renforcer les jonctions, des actions anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation intestinale, des effets antimicrobiens pour contrôler les agents pathogènes, la modulation du microbiome pour équilibrer la flore intestinale, la modulation immunitaire pour prévenir les maladies auto-immunes, la régénération tissulaire pour réparer la muqueuse et la protection de cette dernière pour renforcer la barrière intestinale. Les 10 premiers

peptides sont issus d'études validées sur la perméabilité intestinale et la santé intestinale, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour compléter l'action des peptides antioxydants et régénérateurs.

## 268/ Crampes aux jambes (Leg cramps)

Les crampes aux jambes impliquent des mécanismes clés tels que l'hyperexcitabilité musculaire, la dysrégulation du calcium lors de la contraction musculaire, l'inflammation et le stress oxydatif, une mauvaise circulation sanguine pouvant entraîner une ischémie, l'irritation ou la compression nerveuse, des déséquilibres électrolytiques affectant la fonction neuromusculaire et une réparation tissulaire altérée suite à des microtraumatismes répétés. Les cibles biologiques comprennent les canaux calciques voltage-dépendants, les cytokines inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , les voies énergétiques mitochondriales et les récepteurs des facteurs de croissance impliqués dans la régénération. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes par leurs effets antispasmodiques, la modulation de la douleur, la signalisation anti-inflammatoire, la protection antioxydante et la promotion de la récupération musculaire. Les 10 premiers peptides sont validés en conditions réelles (à partir de modèles précliniques, de la littérature scientifique ou de témoignages d'utilisateurs dans le contexte de la gestion de la douleur, tels que des articles de PMC et des études cliniques), couvrant ainsi l'ensemble de la pathologie sans approche conceptuelle. Leurs modes d'action incluent la réduction de la douleur neuropathique, l'amélioration de la fonction mitochondriale pour prévenir les crampes, la suppression de l'inflammation pour soulager les spasmes et le maintien de l'intégrité nerveuse et musculaire. Considérations physico-chimiques : la plupart sont linéaires avec amidation ou acétylation pour la stabilité ; les courtes longueurs favorisent la biodisponibilité ; la pharmacodynamique suggère une administration sous-cutanée ou intranasale pour un soulagement rapide.

## 269/ Leucémie (Leukemia)

Maladie caractérisée par l'augmentation considérable des globules blancs dans le sang (« cancer du sang »).

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques contre la leucémie, notamment l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose des cellules leucémiques grâce à des peptides antimicrobiens et pro-apoptotiques, le ciblage des cellules souches leucémiques par des peptides de liaison spécifiques, l'immunomodulation via des peptides vaccinaux pour renforcer l'immunité anti-leucémique, et l'anti-angiogenèse pour inhiber la vascularisation tumorale. Les peptides conçus sont identifiés et complétés par des mécanismes antioxydants et anti-métastatiques supplémentaires afin de lutter contre le stress oxydatif et la propagation de la maladie.

## 270/ Leucopénie (Leukopenia)

Une leucopénie est **une diminution du nombre total de leucocytes ou globules blancs dans le sang** par rapport aux valeurs normales.

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés dans la leucopénie, notamment l'immunostimulation, l'activité antimicrobienne, les effets anti-inflammatoires, la réparation tissulaire, la protection de la moelle osseuse et les propriétés antioxydantes. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour renforcer l'action antioxydante et immunostimulante.

## 271/ Réparation ligamentaire (Ligament repair)

Réparation ligamentaire (déchirure aiguë ou chronique, intégration de greffe post-chirurgicale, restauration d'enthèse)

Une cicatrisation ligamentaire réussie nécessite : (1) une transition rapide des macrophages M1 vers M2 pour résoudre l'inflammation, (2) le recrutement et la différenciation téno génique des CSM/ténocytes, (3) une matrice extracellulaire (MEC) alignée, à remodelage lent et riche en collagène de type I avec une transition contrôlée vers le collagène de type III, (4) une néo-angiogenèse qui se normalise en 8 à 10 semaines, (5) la formation d'enthèses fibrocartilagineuses pour dissiper les contraintes, (6) une protection mécanique contre la fatigue cyclique prématurée, (7) la libération de facteurs de croissance (BMP-12, TGF- $\beta$ 3, PDGF-BB) par l'intermédiaire de l'échafaudage. L'ensemble des peptides doit couvrir chaque axe sans chevauchement.

## 272/ Laxité ligamentaire (Ligamentous laxity)

L'hyperlaxité désigne une anomalie des tissus péri-articulaires (ligaments, tendons, muscles et capsules) dont l'élasticité importante entraîne une souplesse excessive.

Les peptides ciblent des mécanismes clés de la laxité ligamentaire, tels que la stimulation de la synthèse de collagène et le renforcement du tissu conjonctif, l'amélioration de la réparation et de la régénération des ligaments, la réduction de l'inflammation articulaire, l'amélioration de la stabilité articulaire, la neuroprotection, la gestion de la douleur, la protection antioxydante, la modulation de la matrice extracellulaire et le soutien de la fonction musculaire environnante. Les peptides 9 et 10 sont conçus à cet effet.

## 273/ Lipome (Lipoma)

Un lipome est **une croissance bénigne de tissu adipeux**, une tumeur graisseuse sans danger située sous la peau, qui se manifeste sous forme d'une boule de graisse.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le lipome, notamment la lipolyse pour dégrader les cellules graisseuses, des actions antiprolifératives pour inhiber la croissance tumorale, des actions anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation associée, l'induction de l'apoptose pour éliminer les cellules anormales, la régulation du métabolisme lipidique et la régénération tissulaire pour favoriser la cicatrisation. Les cinq premiers peptides sont des peptides dont l'efficacité a été validée par des études sur la réduction du tissu adipeux et les tumeurs bénignes. Les peptides 6 à 12, conçus spécifiquement pour l'apoptose, le métabolisme et la régénération, sont quant à eux destinés à compléter l'action thérapeutique.

## 274/ Cancer du foie (Liver cancer)

Le cancer du foie, ou carcinome hépatocellulaire (CHC), est une tumeur maligne primitive du foie souvent associée à une maladie hépatique chronique, entraînant une mortalité élevée en raison de sa progression rapide et de ses métastases. Justification mécanistique : Les peptides ciblent différents axes thérapeutiques, notamment le ciblage des cellules du CHC, l'anti-angiogenèse pour inhiber la vascularisation tumorale, l'induction de l'apoptose dans les cellules cancéreuses, l'antiprolifération pour stopper la croissance cellulaire, l'inhibition des métastases pour prévenir la dissémination, l'immunomodulation pour renforcer l'immunité antitumorale, les effets anti-inflammatoires pour réduire les microenvironnements favorisant la croissance tumorale, l'activité antioxydante pour atténuer les dommages oxydatifs, l'inhibition des facteurs de croissance (par exemple, HGF/c-Met) et

le ciblage des cellules souches cancéreuses. Les dix premiers sont des peptides validés en pratique clinique pour ces effets. Les deux derniers sont des peptides conçus spécifiquement pour optimiser l'action antioxydante et le ciblage des cellules souches (indiqués comme tels).

## 275/ Cirrhose hépatique (Liver cirrhosis)

La cirrhose est une maladie du foie caractérisée par une inflammation et une fibrose du tissu hépatique. La **cirrhose** peut-être provoquée par divers facteurs, Les peptides sélectionnés pour la cirrhose hépatique ciblent plusieurs axes thérapeutiques, notamment l'hépatoprotection contre les lésions induites par les toxines, des effets antifibrotiques pour réduire la formation de tissu cicatriciel, des actions anti-inflammatoires et antioxydantes pour atténuer le stress oxydatif et l'inflammation, la promotion de la régénération hépatique et de la réparation tissulaire, la régulation métabolique pour prévenir l'accumulation de stéatose hépatique et l'immunomodulation pour favoriser la résolution de la cirrhose. Ces peptides, déjà utilisés en pratique clinique, ont été validés lors d'études précliniques et cliniques pour leur efficacité dans les maladies hépatiques, y compris dans des modèles de cirrhose. Aucun peptide de synthèse n'a été nécessaire, car un nombre suffisant de peptides déjà utilisés en pratique clinique couvraient tous les axes thérapeutiques.

## 276/ Longévité (Longevity)

Couverture exhaustive de 20 marqueurs clés du vieillissement via 20 peptides de novo (un par axe, 5 à 8 résidus chacun, unicité validée/absence de correspondance antérieure). Structures : hélices cationiques (IGF/mTOR/AMPK), analogues de doigts de zinc (Sirtuines/NRF2), coudes  $\beta$  (sénescence/téломérase), amphipathiques (autophagie/mitochondries/UPRmt), de type cyclique via des agrafes Dap (Wnt/FOXO/DDR/HIF), motifs de liaison au NAD (NAD/Klotho), perturbateurs de l'horloge circadienne (circadienne/JAK/STAT/TGF- $\beta$ /NF- $\kappa$ B/p53). Faisabilité : Tous les résidus/PTM/terminaux sont conformes aux règles (par exemple, me3 sur K/R pour la mimétique de la méthylation, Ac/biotin pour la pénétration cellulaire/la stabilité, l'amidation pour la demi-vie). Stabilité chimique assurée par les coiffes Pro/{Hyp}/{Aib} ; sélectivité assurée par la distribution des charges/les cœurs hydrophobes. Approche QSAR : > 60 % de particules chargées/polaires pour la solubilité, < 30 % de particules hydrophobes pour une faible agrégation ; propension à l'hélice  $\alpha$  prédite par ML : 0,6-0,8 pour les cibles nucléaires. Aucun recyclage de la structure de base : chaque structure diffère d'au moins 2 résidus/PTM des classes canoniques. Action collective : rajeunissement synergique de plusieurs voies (par exemple, la double activation d'AMPK et de mTOR réinitialise le métabolisme ; la combinaison de SIRT et de NAD restaure l'épigénome).

## 277/ Perte d'équilibre (Loss of balance)

La perte d'équilibre (instabilité posturale) est un dysfonctionnement sensorimoteur complexe impliquant de multiples axes physiopathologiques interdépendants :

- « Dysfonctionnement vestibulaire » : Altération de la transduction du signal provenant des canaux semi-circulaires et des organes otolithiques.
- « Déficit proprioceptif » : Diminution de la rétroaction mécanosensorielle des fuseaux neuromusculaires, des organes tendineux de Golgi et des récepteurs articulaires.
- « Dysrégulation cérébelleuse » : Altération de l'activité des cellules de Purkinje et perturbation de la correction des erreurs de coordination motrice.

- « Neuroinflammation » : Activation microgliale dans le tronc cérébral et les noyaux vestibulaires, exacerbant le dysfonctionnement neuronal.
- « Insuffisance bioénergétique mitochondriale » : Au niveau des neurones du ganglion vestibulaire et des cellules granulaires cérébelleuses soumises à un stress oxydatif/métabolique.
- « Rupture de la barrière hémato-labyrinthique » : fuites entraînant une dysrégulation ionique (K<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>) dans l'endolymph.
- « Déficits du transport axonal » : altération du trafic rétrograde des neurotrophines (p. ex., BDNF, NT-3) dans le nerf vestibulocochléaire.
- « Dysmodulation des canaux ioniques » : activité anormale des canaux Nav1.6, Cav2.1 ou BK dans les afférences vestibulaires.

Pour une approche holistique, le peptide étudié couvre les aspects suivants :

1. « Soutien neurotrophique et amélioration du transport axonal » (via des motifs de coactivation TrkB/TrkC)
2. « Polarisation microgliale vers un phénotype anti-inflammatoire » (modulateurs TLR2/4)
3. « Stabilisation mitochondriale des neurones vestibulaires » (amphipathiques ciblés se liant à la cardiolipine)
4. « Renforcement de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique » (épingles à cheveux  $\beta$  stabilisant la claudine-5/occludine)
5. « Réglage synaptique cérébelleux » (mimétiques PAM de la sous-unité  $\delta$  du GABA<sub>A</sub>)
6. « Potentialisation des canaux ioniques mécanosensoriels » (sensibilisateurs PIEZO2/TRPV4)
7. « Tamponnement redox dans les espaces endolymphatiques » (mimétique de la Cu/Zn-SOD extracellulaire) Boucles)
8. « Stabilisation de l'état d'inactivation du canal Nav/Cav » (hélices de piégeage du capteur de tension)

Chaque échafaudage peptidique est chimiquement distinct, avec au moins deux différences de résidus/PTM/modificateurs par rapport à toute structure connue. Toutes les chaînes de caractères de masse sont générées de manière inédite et sont globalement uniques (validées sur quatre tentatives de régénération).

## 278/ Cancer du poumon (Lung cancer)

Le tabagisme reste le facteur de risque principal dans la survenue de ce cancer. Pouvant rester longtemps indolore, la tumeur au poumons peut être suspectée à l'apparition de symptômes tels qu'une toux persistante, un changement de voix, des infections bronchiques récurrentes, des douleurs dans la poitrine et les bras, des crachats de sang, etc.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le cancer du poumon, notamment la stimulation immunitaire par des peptides vaccinaux ALK induisant des réponses des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>, l'induction de l'apoptose par des peptides perturbant la membrane et lytiques pour détruire les cellules cancéreuses, et l'anti-angiogénèse par des peptides ciblant le VEGF et se liant à la néovascularisation pour inhiber la vascularisation tumorale. Les peptides conçus sont identifiés et fournissent des informations complémentaires sur les mécanismes antioxydants et anti-métastatiques.

<i>Lancé le :</i>	<i>– Arrêté le :</i>	<i>Relevé compteur Spooky2 :</i>
<i>Relancé le :</i>	<i>– Arrêté le :</i>	<i>Relevé compteur Spooky2 :</i>

## 279/ Détoxification pulmonaire (Lung detoxification)

La détoxification pulmonaire consiste à éliminer les toxines, les polluants et les résidus des poumons afin d'améliorer la fonction respiratoire et de prévenir les lésions, en agissant souvent sur le stress oxydatif, l'inflammation et l'accumulation de mucus. Le mécanisme d'action repose sur l'utilisation de peptides qui offrent une protection antioxydante, réduisent l'inflammation, présentent une activité antimicrobienne, favorisent la réparation tissulaire et améliorent l'élimination du mucus pour faciliter la détoxification et la santé pulmonaire. Les peptides spécifiques sont identifiés lorsqu'ils sont utilisés pour compléter l'action thérapeutique sur des axes tels que la modulation immunitaire et l'amélioration de l'activité enzymatique.

## **280/ Maladie de Lyme (Lyme disease)**

Maladie infectieuse causée par une bactérie du complexe *Borrelia burgdorferi* transmise à l'être humain par la piqûre de tiques du genre *Ixodes* (*Ixodes ricinus* en France), très présentes dans les milieux naturels humides ou forestiers.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la maladie de Lyme, notamment une activité antimicrobienne contre *Borrelia burgdorferi*, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation induite par l'infection, une immunomodulation pour renforcer l'élimination immunitaire, des mécanismes neuroprotecteurs contre la neuroborréliose, des propriétés régénératrices pour la réparation tissulaire et des actions antioxydantes pour lutter contre le stress oxydatif. Les peptides conçus sont identifiés et complétés par des mécanismes antifibrotiques et de désensibilisation.

## **281/ Troubles du drainage lymphatique (lymphostase) - Lymph Drainage Impairment (Lymphostasis)**

Ralentissement ou arrêt de la circulation de la lymphe dans le corps en commençant généralement par un gonflement des membres inférieurs.

Les peptides ont été sélectionnés pour cibler les principaux axes thérapeutiques des troubles du drainage lymphatique, notamment la promotion de la lymphangiogenèse, les effets anti-inflammatoires, la réparation tissulaire, l'inhibition de la fibrose et la régulation vasculaire. Ce programme offre une couverture complète, en privilégiant les peptides ayant fait leurs preuves en pratique clinique. Les peptides 8 à 10 sont actuellement disponibles.

## **282/ Syndrome d'activation macrophagique (SAM) - Macrophage Activation Syndrome (MAS)**

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une affection hyperinflammatoire potentiellement mortelle, souvent associée à des maladies rhumatismales comme l'arthrite juvénile idiopathique systémique. Il se caractérise par une activation excessive des macrophages et des lymphocytes T, entraînant un orage cytokinique et une élévation des taux de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IFN- $\gamma$ , le TNF- $\alpha$  et l'IL-18. Ces symptômes systémiques incluent une fièvre persistante, une hépatosplénomégalie, des cytopénies, une coagulopathie et une défaillance multiviscérale.

Mécanisme d'action : Les polypeptides agissent sur des axes physiopathologiques clés en inhibant des cytokines spécifiques, en modulant les réponses immunitaires et en réduisant l'inflammation. Par exemple, ils ciblent la signalisation de l'IL-1 et de l'IL-6 pour bloquer les cascades inflammatoires en aval, suppriment l'IFN- $\gamma$  et l'IL-18 pour prévenir l'hyperactivation des macrophages et exercent une immunomodulation globale afin de rétablir l'homéostasie immunitaire. La faisabilité est étayée par

des mécanismes anti-inflammatoires connus, avec des considérations physico-chimiques telles que des longueurs courtes pour une meilleure pénétration et stabilité ; les polypeptides conçus (signalés ci-dessous) sont des constructions conceptuelles incorporant des résidus non standard pour une spécificité accrue et une immunogénicité réduite, assurant une couverture complète de tous les axes.

### **283/ Dégénérescence maculaire (Macular degeneration)**

Dégénérescence maculaire (principalement la dégénérescence maculaire liée à l'âge : formes sèche/atrophique et néovasculaire/humide)

La DMLA est caractérisée par un amincissement de la macula. Elle provoque une baisse lente et progressive de la vision.

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour la dégénérescence maculaire, notamment la neuroprotection, l'anti-apoptose, la réparation tissulaire, l'inflammation et l'angiogénèse. Les peptides 7 à 10 sont conçus à cet effet.

### **284/ Trou maculaire (Macular hole)**

Le diagnostic de trou maculaire repose sur l'examen du fond d'œil. On peut alors observer au centre de la rétine une ouverture ronde à bords nets, plus ou moins accompagnée d'une membrane recouvrant la rétine centrale.

Trou maculaire : défaut fovéal de pleine épaisseur induit par la traction vitréomaculaire, la perte de cellules de Müller, la gliose marginale, les lésions oxydatives des photorécepteurs, le traumatisme chirurgical et l'inflammation postopératoire.

1. « Soutien anti-apoptotique et stabilité mitochondriale » : protection des photorécepteurs fovéaux et des cellules de Müller contre l'illumination chirurgicale et les pics de ROS.
2. « Détoxification du stress oxydatif » : élimination des radicaux superoxydes et lipidiques générés lors de la traction et de l'exposition lumineuse peropératoire.
3. « Remodelage de la MEC / limitation de la fibrose » : inhibition de l'accumulation de collagène de type IV induite par le TGF- $\beta$ 1/Smad aux marges du trou pour permettre la formation de ponts gliaux.
4. « Protéostasie / modulation de l'autophagie » : stimulation du flux de LC3-II pour une élimination rapide des débris cellulaires et des agrégats mal repliés au bord du trou.
5. « Modulation de l'angiogénèse » : orienter l'expression de VEGF-A165b pour prévenir la néovascularisation choroïdienne iatrogène tout en préservant la perfusion.
6. « Fonction barrière / intégrité rétinienne » : renforcer la membrane limitante externe par la stabilisation de la claudine-5 et de ZO-1.
7. « Signalisation neurotrophique » : apporter des motifs de type BDNF pour stimuler la prolifération des cellules de Müller et la reconnexion synaptique des photorécepteurs.
8. « Action anti-inflammatoire » : supprimer l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et le complément C3a après vitrectomie.
9. « Modulation des canaux ioniques » : normaliser l'activité de TRPV1 et Nav1.7 pour réduire la photophobie postopératoire.
10. « Modulation de la sénescence » : éliminer sélectivement les cellules gliales sénescents p16<sup>INK4a</sup>-positives qui entravent la fermeture du trou maculaire.

### **285/ Paludisme (Malaria)**

Maladie infectieuse tropicale, due à un parasite transmis par la piqûre de certains moustiques (anophèles) et qui cause des accès de fièvre.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques contre le paludisme, notamment une activité antimicrobienne pour éliminer les parasites Plasmodium, l'induction vaccinale pour susciter des réponses immunitaires, l'immunomodulation pour renforcer les défenses de l'hôte, une action anti-inflammatoire pour réduire les complications du paludisme cérébral et la réparation tissulaire pour traiter les lésions organiques. Les peptides conçus sont identifiés et complétés par des mécanismes antioxydants et neuroprotecteurs supplémentaires.

## **286/ Torus mandibulaire (Mandibular tori)**

Les torus mandibulaires sont des excroissances osseuses bénignes, souvent bilatérales, situées sur la face linguale de la mandibule. Généralement asymptomatiques, ils peuvent toutefois provoquer une irritation de la muqueuse, des douleurs, des troubles de l'élocution ou de l'ajustement des prothèses dentaires, voire des ulcères. Les mécanismes thérapeutiques comprennent la régulation du remodelage osseux pour prévenir ou réduire l'hyperostose, l'inhibition de l'activité excessive des ostéoblastes, la promotion de la résorption osseuse par les ostéoclastes, des effets anti-inflammatoires pour atténuer l'œdème ou l'irritation associés, l'amélioration de la cicatrisation de la muqueuse et le soulagement de la douleur. Les cibles biologiques incluent les récepteurs de la PTH, les voies de signalisation du GLP-1, les enzymes cuivre-dépendantes et les médiateurs de l'inflammation. Les peptides proposés agissent sur ces axes par l'intermédiaire de l'agonisme des récepteurs pour moduler le remodelage osseux, soutenir la fonction antioxydante et activer la signalisation régénératrice. Les 10 peptides sont validés en situation réelle (à partir de données cliniques, précliniques ou de publications scientifiques telles que des articles de PMC et des brevets), couvrant ainsi l'ensemble de la pathologie sans nécessiter de conception conceptuelle. Leur mode d'action comprend l'équilibre entre la formation et la résorption osseuses, la réduction de l'inflammation induite par les cytokines et l'accélération de la réparation tissulaire. Sur le plan physico-chimique : la plupart des molécules sont linéaires et leur longueur facilite l'absorption ; les formes amidées renforcent la résistance aux protéases ; leur pharmacodynamie suggère une administration topique, orale ou systémique pour des effets ciblés sur les os et les muqueuses.

## **287/ Syndrome d'activation mastocytaire (MCAS) - Mast Cell Activation Syndrome (MCAS)**

Le syndrome d'activation mastocytaire (MCAS) est une affection multisystémique caractérisée par une activation et une dégranulation inappropriées, épisodiques ou chroniques, des mastocytes. Ces derniers entraînent la libération de médiateurs tels que l'histamine, la tryptase, les prostaglandines et les leucotriènes. Il en résulte des symptômes affectant plusieurs organes, notamment une anaphylaxie, des bouffées vasomotrices, des troubles gastro-intestinaux, une instabilité cardiovasculaire et des troubles neurologiques. La physiopathologie repose sur une hyperréactivité des mastocytes à divers déclencheurs, impliquant des mécanismes médiés par les IgE, non médiés par les IgE et des mécanismes idiopathiques. Les axes thérapeutiques comprennent la stabilisation des mastocytes pour prévenir leur dégranulation, l'inhibition de la signalisation IgE et FcεRI pour réduire l'activation allergique, le blocage des médiateurs libérés, le ciblage des voies de signalisation des tyrosines kinases telles que KIT et JAK-STAT pour contrôler la prolifération et la signalisation, la modulation des interactions neuro-mastocytaires pour traiter la douleur et les symptômes dysautonomiques, la régulation métabolique pour modifier les voies énergétiques des mastocytes, des effets anti-inflammatoires pour atténuer la libération de cytokines, la réduction du nombre de mastocytes par induction de l'apoptose, l'inhibition des récepteurs activateurs comme MRGPRX2 et des interventions symptomatiques spécifiques pour les effets cardiovasculaires ou gastro-intestinaux. Les polypeptides proposés couvrent ces axes, en privilégiant les exemples concrets lorsqu'ils sont disponibles ; les polypeptides conçus (identifiés comme tels) sont des constructions conceptuelles

basées sur des mécanismes connus, intégrant des résidus non standard pour une stabilité et une spécificité accrues, avec une justification scientifique de leur faisabilité pour cibler les aspects du MCAS sans détails de synthèse exploitables.

## **288/ Syndrome de May-Thurner (May-Thurner Syndrome)**

Les peptides ciblent des mécanismes clés du syndrome de May-Thurner, tels que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la réduction de la génération de fibrine, la modulation de l'activité de la thrombine, la prévention de la formation de thrombus, la promotion de la fonction endothéliale vasculaire et le soulagement des symptômes de compression veineuse.

## **289/ Méningiome (Meningioma)**

Le méningiome est une tumeur prenant naissance dans les méninges, membranes protectrices recouvrant le cerveau et la moelle épinière. Souvent bénigne, elle peut toutefois être atypique ou maligne, provoquant des symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision ou crises d'épilepsie dues à un effet de masse ou à une invasion.

Justification mécanistique : Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés, notamment le ciblage des récepteurs de la somatostatine pour l'inhibition de la croissance et les applications théranostiques, les mécanismes pro-apoptotiques pour induire la mort des cellules tumorales, et les effets anti-angiogéniques pour priver la tumeur d'apport sanguin. Ces peptides intègrent également des mécanismes conceptuels d'immunomodulation pour renforcer l'immunité antitumorale, une action antiproliférative pour bloquer le cycle cellulaire, une radiosensibilisation pour améliorer l'efficacité du traitement et une modulation hormonale pour cibler la croissance induite par les récepteurs.

## **290/ Méningite (Meningitis)**

Les méningites aiguës correspondent à une inflammation des méninges, enveloppes protectrices du cerveau et de la moelle épinière

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques contre la méningite : antimicrobiens pour combattre l'infection bactérienne, anti-inflammatoires pour réduire la neuroinflammation, vasoactifs pour gérer la pression artérielle, immunomodulateurs pour équilibrer la réponse immunitaire et réparateurs tissulaires pour protéger le tissu nerveux. Les peptides conçus sont identifiés et complètent les mécanismes de neuroprotection et de protection de la barrière hémato-encéphalique.

## **291/ Lésion du ménisque (genou) - Meniscus Tear (Knee)**

La lésion du ménisque du genou est une blessure fréquente qui endommage le fibrocartilage protégeant l'articulation. Elle entraîne douleur, gonflement, instabilité, limitation de l'amplitude articulaire et risque de lésions dégénératives comme l'arthrose. La prise en charge repose souvent sur des approches conservatrices ou chirurgicales, les peptides offrant un potentiel régénérateur.

Mécanisme d'action : les peptides agissent sur l'inflammation par la modulation des cytokines, la douleur via les voies nerveuses, la régénération du cartilage par le recrutement de cellules souches et de facteurs de croissance, la réparation tissulaire par la formation d'une matrice extracellulaire et les interactions avec cette dernière, l'angiogenèse pour l'apport de nutriments et la fibrose pour minimiser les cicatrices. Les peptides validés et utilisés en pratique clinique sont privilégiés, et des

peptides conçus spécifiquement (indiqués) sont ajoutés pour une action antifibrotique et régénératrice renforcée.

## **292/ Hirsutisme post-ménopausique - Menopausal (post-menopausal) Hirsutism**

Les androgènes entraînent une augmentation des poils, notamment sur le visage des femmes en post-ménopause. Ils transforment le duvet en poil dru et épais. Scientifiquement parlant, cette augmentation de poils chez la femme dans des endroits inhabituels, notamment le visage, se nomme l'hirsutisme.

L'hirsutisme post-ménopausique résulte principalement d'un excès relatif d'androgènes dû à la diminution de la production d'œstrogènes ovariens sans diminution proportionnelle des androgènes surrénaliens (en particulier la DHEA-S), associé à une augmentation de l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase périphérique, à une sensibilité accrue des récepteurs aux androgènes (RA) dermiques et à une altération de la dynamique de la globuline de liaison aux hormones sexuelles (SHBG). Les principaux axes physiopathologiques comprennent :

- « Dérégulation de la voie endocrinienne (déséquilibre de l'axe ovarien-surrénalien-périphérique)
- « Potentialisation de la signalisation du récepteur des androgènes dans les unités pilosébacées
- « Amplification enzymatique locale (surexpression de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 dans la peau)
- « Microenvironnement inflammatoire des follicules pileux (co-activation du récepteur des androgènes induite par l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ )
- « Hyperstimulation folliculaire induite par le stress oxydatif
- « Altération de la contre-régulation œstrogénique au niveau dermique
- « Altération de la stéroïdogénèse intrafolliculaire (par exemple, suractivité de la 17 $\beta$ -HSD)
- « Dérégulation de la signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine dans la papille dermique (sensibilisée aux androgènes)

Pour une approche holistique, le peptide cible :

1. L'antagonisme compétitif du domaine de liaison au ligand (LBD) du récepteur des androgènes Par l'intermédiaire de mimétiques hélicoïdaux
2. Inhibition allostérique de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1
3. Motifs stabilisateurs de la SHBG pour augmenter la séquestration de la testostérone libre
4. Suppression de l'axe IL-6/JAK-STAT dans les fibroblastes périfolliculaires
5. Induction d'antioxydants médiée par NRF2/KEAP1 dans les kératinocytes dermiques
6. Agonisme sélectif des récepteurs ER $\beta$  dans la peau (non utéro-trophique)
7. Inhibition de la conversion locale de la DHEA en androstènedione par interférence avec la 3 $\beta$ -HSD
8. Modulation du co-récepteur Wnt LRP6 pour atténuer l'activation folliculaire potentialisée par les androgènes

ous les modèles privilégient des propriétés physico-chimiques permettant la pénétration cutanée : logP ~1,5-3,0, masse moléculaire  $\leq$ 1800 Da, charge nette proche de la neutralité à pH 5,5 (infundibulum folliculaire) et incorporation de Résidus contraints ou D pour la résistance aux protéases. PEG5 ou acétyle terminal utilisé pour améliorer le flux transdermique ; amidation C-terminale pour la stabilité.

## **293/ Chute de poils des bras et des jambes liée à la ménopause (post-ménopause) - Menopausal (post-menopausal) Loss of Hair on Arms and Legs**

L'alopecie périphérique post-ménopausique (régression du duvet en lanugo ou miniaturisation des poils terminaux en duvet sur les extrémités) est due à :

« Diminution du rapport œstrogènes/androgènes systémique et local, notamment la perte du soutien des IGF-1 et VEGF induit par les œstrogènes dans la papille dermique

« Réduction de l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase de type 2 cutanée, entraînant une production locale insuffisante de DHT pour le maintien des poils terminaux des membres (contrairement au cuir chevelu ou au visage, où la DHT est pathologique)

« Diminution, liée à l'âge et à la carence en œstrogènes, de la signalisation Wnt10b,  $\beta$ -caténine et Shh dans le derme

« Dysfonctionnement mitochondrial des cellules souches du follicule pileux (CSFP) du bulge : réduction de la phosphorylation oxydative (OXPHOS), augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS), altération de la mitophagie

« Accumulation de cellules sénescentes dans le derme Fibroblastes papillaires (p16<sup>INK4a</sup>, SASP : IL-6, MMP-3)

Intégrité affaiblie de la jonction dermo-épidermique (diminution de la laminine-332 et du collagène VII)

Altération du flux autophagique dans les cellules souches folliculaires (déséquilibre LC3-II/LC3-I, accumulation de p62)

Soutien neurotrophique atténué (diminution du NGF et du BDNF dans les nerfs cutanés)

Axes thérapeutiques :

1. Potentialisation de la signalisation pro-survie (IGF-1R/PI3K/Akt)
2. Agonisme partiel du récepteur des androgènes dans les follicules des membres (modulation du récepteur des androgènes dépendante du contexte)
3. Réactivation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine
4. Biogenèse mitochondriale et tamponnage des ROS
5. Élimination de la sénescence (amorçage sénomorphique et sénolytique sélectif)
6. Renforcement de la membrane basale
7. Restauration du flux autophagique
8. Soutien de l'axe neurotrophique

Principes de conception : peptides optimisés pour l'administration transdermique (PM < 1 500, logP 1,8-2,8), charge nette neutre à légèrement positive au pH cutané de 5,5, inclusion de résidus D ou  $\beta$  pour la résistance aux peptidases épidermiques et acétylation/PEGylation terminale pour le ciblage folliculaire. Toutes les masses ont été calculées conformément aux directives ; les modifications post-traductionnelles ont été sélectionnées pour leur fidélité mécanistique et leur stabilité.

## 294/ Ménopause (Menopause)

Ménopause se caractérise par une baisse systémique des œstrogènes accompagnée de symptômes vasomoteurs, de modifications métaboliques, d'inflammation et d'un vieillissement tissulaire accéléré.

Ce complexe peptidique cible des axes thérapeutiques clés de la ménopause, notamment la modulation hormonale, le soulagement des symptômes vasomoteurs, la régulation métabolique, les effets anti-inflammatoires et la protection des tissus contre le vieillissement. Les peptides 9 et 10 sont conçus à cet effet.

## 295/ Autoflagellation mentale (Mental Self-flagellation)

L'autoflagellation mentale se caractérise par une autocritique excessive, des ruminations et des pensées négatives centrées sur soi. Souvent associées à la dépression, à l'anxiété et aux troubles liés au stress, elles perpétuent la détresse émotionnelle par le biais de circuits neuronaux dysrégulés.

Justification mécanistique : Les polypeptides ciblent des axes tels que la réduction de la rumination, l'atténuation de l'autocritique, l'amélioration de la pleine conscience, la modulation de l'axe HPA, la suppression de la neuroinflammation, l'équilibre des neurotransmetteurs, la régulation de l'axe intestin-cerveau, la régulation émotionnelle, l'atténuation de la réponse au stress et la modulation du réseau du mode par défaut. Ils peuvent, par exemple, stimuler la signalisation des neuropeptides pour améliorer l'humeur et la flexibilité cognitive. Leur faisabilité repose sur des effets neuroprotecteurs et anxiolytiques, et leur courte longueur facilite leur administration au SNC. Les polypeptides conçus (marqués) intègrent des résidus non standard pour une liaison et une durabilité optimales.

## **296/ Syndrome métabolique (Metabolic syndrome)**

Le syndrome métabolique est une affection multifactorielle caractérisée par un ensemble de pathologies, notamment l'insulinorésistance, l'hypertension, la dyslipidémie et une inflammation chronique de bas grade, qui augmentent toutes le risque cardiovasculaire. Ce complexe peptidique est conçu pour offrir une intervention thérapeutique à plusieurs niveaux en ciblant ces axes distincts mais interdépendants. Il comprend des peptides qui améliorent la sensibilité à l'insuline en modulant les voies de signalisation des kinases, régulent la pression artérielle par l'inhibition du système rénine-angiotensine et améliorent le profil lipidique en mimant la fonction des apolipoprotéines bénéfiques. De plus, ce complexe agit sur l'état inflammatoire sous-jacent et le stress oxydatif associé grâce à des peptides qui bloquent la signalisation pro-inflammatoire et exercent des effets antioxydants directs. Enfin, un peptide est inclus pour améliorer la fonction endothéliale en activant le système des peptides natriurétiques, favorisant ainsi la vasodilatation. Les conceptions intègrent une variété d'échafaudages structuraux, notamment des peptides hélicoïdaux, étendus et cyclisés, ainsi que des résidus non standard et des modifications post-traductionnelles pour garantir la spécificité de la cible et une stabilité accrue.

## **297/ Allergie aux métaux (implantaires) - Metal Allergy (From Implants)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'allergie aux métaux liés aux implants : action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation causée par les ions métalliques, immunomodulation pour moduler les réactions d'hypersensibilité, action antioxydante pour lutter contre le stress oxydatif, chélation pour fixer et éliminer les ions métalliques, et réparation tissulaire pour favoriser la cicatrisation autour des implants. Les peptides conçus sont identifiés et utilisés en complément pour des mécanismes antifibrotiques et de désensibilisation supplémentaires.

## **298/ Migraine (Migraine)**

La migraine est une céphalée ou mal de tête pulsatile, unilatéral, survenant par crises. Elle est accompagnée parfois de nausées ou d'une intolérance au bruit ou à la lumière.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la migraine, notamment l'antagonisme du CGRP pour bloquer la vasodilatation et la transmission de la douleur, l'antagonisme du PACAP pour prévenir le déclenchement de la migraine, la modulation des tachykinines pour contrôler la transmission de la douleur, l'action anti-inflammatoire pour atténuer l'inflammation neurogène, la régulation vasoactive pour gérer la dilatation des vaisseaux sanguins et la modulation hormonale pour un soulagement global des symptômes. Les peptides conçus sont identifiés et complémentaires pour leurs propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoires.

### **299/ Troubles cognitifs légers (TCL) - Mild Cognitive Impairment (MCI)**

Les personnes atteintes d'un trouble cognitif léger (communément abrégé « TCL ») ont des problèmes de mémoire, de langage, de raisonnement ou de jugement...

Les TCL se caractérisent par une perte synaptique précoce, une accumulation de peptides bêta-amyloïdes et de protéine tau, une activation microgliale, un stress oxydatif, une altération de la fonction mitochondriale, une diminution du soutien neurotrophique et un déficit cholinergique. L'ensemble des peptides doit assurer collectivement : (1) une inhibition de l'agrégation amyloïde, (2) une inhibition de l'hyperphosphorylation de la protéine tau, (3) une transition des cellules microgliales du phénotype M1 vers le phénotype M2, (4) des effets antioxydants et stabilisateurs mitochondriaux, (5) une signalisation pro-neurotrophique/pro-synaptique, (6) une potentialisation cholinergique et (7) le maintien de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

### **300/ Misophonie (Misophonia)**

Les personnes atteintes de misophonie sont hypersensibles des oreilles et peuvent, aux moindres bruits stressants, se mettre à crier ou pleurer.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la misophonie, notamment la réduction de l'anxiété grâce au Selank et à l'ORG 2766, la régulation émotionnelle via le NPY et l'ocytocine, la modulation sensorielle via le DSIP et le CGRP, la neuroprotection grâce à la nociceptine et à la planxépine, et les effets anti-inflammatoires du TLQP-21 et de l'alpha-MSH. Les peptides conçus sont identifiés et complémentaires pour des mécanismes de neuroprotection et de désensibilisation sensorielle supplémentaires.

### **301/ Grains de beauté (Moles)**

Les grains de beauté (naevus mélanocytaires) sont des proliférations bénignes de mélanocytes, généralement induites par des mutations activatrices somatiques des gènes BRAF (V600E étant la plus fréquente) ou NRAS, entraînant une activation constitutive de la voie MAPK sans transformation maligne complète. Les principaux axes physiopathologiques comprennent : (1) le maintien de la sénescence induite par les oncogènes (SIO) via la surexpression de p16INK4a/pRb et p53/p21CIP1 ; (2) la surveillance immunitaire du microenvironnement par la reconnaissance, par les lymphocytes T CD8+ et les cellules NK, des antigènes associés à la sénescence ; (3) l'adaptation redox via les réponses antioxydantes médiées par NRF2 ; (4) le remodelage métabolique (par exemple, augmentation de la glycolyse et couplage de la phosphorylation oxydative) ; (5) le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) via l'équilibre MMP/TIMP favorisant la stabilité structurale. et (6) le silençage épigénétique des gènes pro-prolifératifs (par exemple, via EZH2/H3K27me3). La conception de peptides thérapeutiques ne vise pas l'éradication (car la plupart des grains de beauté sont bénins) mais la « stabilisation » – en prévenant la progression vers le mélanome par le renforcement de la sénescence, l'amélioration de la visibilité immunitaire et la correction des dérives redox/métaboliques. Six axes mécanistiques sont abordés : (i) le renforcement mimétique de p16 de l'inhibition de CDK4/6, (ii) la modulation du SASP (phénotype sécrétoire associé à la sénescence) vers les cytokines immunostimulantes (par exemple, CXCL10, IL-15), (iii) la stabilisation de l'interaction protéine-protéine NRF2-KEAP1 pour empêcher l'échappement oxydatif, (iv) le soutien du complexe I mitochondrial pour maintenir la sénescence liée à l'OXPPOS, (v) les mimétiques inhibiteurs d'EZH2 pour déréprimer les suppresseurs de tumeurs et (vi) l'antagonisme de l'intégrine  $\alpha\beta3$  pour limiter l'expansion du naevus. Les échafaudages comprennent : (a) des mimétiques de brins  $\beta$  contraints pour la liaison à l'interface CDK4/6, (b) des hélices agrafées ciblant les interfaces protéine-protéine dans les

complexes épigénétiques, (c) des séquences riches en acides aminés D pour la résistance aux protéases dans l'interstitium dermique, (d) des motifs lipidés de ciblage mitochondrial (par exemple, des peptides SS), (e) des variants cycliques de RGD pour le blocage des intégrines et (f) des motifs phosphorylés mimant les substrats de la kinase de sénescence. Les modifications post-traductionnelles (PTM) incluent la N-méthylation (résistance aux protéases), la farnésylation (ciblage membranaire), la phosphorylation (mimétisme de la signalisation) et l'acétylation (amélioration de l'import nucléaire). Les modifications terminales sont choisies pour le routage subcellulaire : acétylation (nucléaire/cytoplasmique), amidation (stabilité extracellulaire) et PEG5 (extension de la résidence dermique).

### 302/ Névrome de Morton (Morton's Neuroma)

Le névrome de Morton est **une tumeur de l'un des nerfs situés dans les orteils**, causée principalement par la façon dont vous marchez.

Le névrome de Morton est une affection douloureuse caractérisée par un épaissement bénin (fibrose) des tissus entourant le nerf digital commun, généralement entre le troisième et le quatrième métatarsien. Le traitement repose sur quatre axes principaux : 1) l'analgésie pour soulager la douleur neuropathique chronique ; 2) une action anti-inflammatoire pour réduire l'œdème périneural ; 3) la régénération nerveuse pour réparer les lésions axonales ; et 4) une activité antifibrotique pour inhiber la prolifération excessive de tissu conjonctif responsable de la compression. Ce traitement privilégie dix peptides bioactifs et compléments alimentaires, utilisés en pratique clinique, selon deux séquences prédéfinies pour une prise en charge globale. [Les peptides 11 et 12 sont en cours de conception].

### 303/ Myélome multiple (Multiple Myeloma)

On qualifie le myélome de « multiple » car **plusieurs localisations osseuses sont atteintes en même temps**.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le myélome multiple, notamment l'immunothérapie pour induire des réponses immunitaires antitumorales grâce à des peptides vaccinaux issus des familles Bcl et Mcl-1, l'induction de l'apoptose pour éliminer les plasmocytes malins à l'aide de peptides pro-apoptotiques, et l'action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation de la moelle osseuse. Les peptides conçus sont identifiés et fournissent des pistes conceptuelles pour des mécanismes régénérateurs et anti-angiogéniques supplémentaires.

### 304/ Sclérose en plaques (SEP) - Multiple Sclerosis (MS)

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés de la sclérose en plaques, notamment l'immunomodulation, les effets anti-inflammatoires, la neuroprotection, la promotion de la remyélinisation, la réduction du stress oxydatif et l'amélioration de la fonction oligodendrocytaire. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature ; les peptides 9 et 10 sont conçus pour agir sur des axes supplémentaires tels que la protection de la barrière hémato-encéphalique et la gestion des symptômes.

### 305/ Dystrophie musculaire (Muscular dystrophy)

La dystrophie musculaire est un groupe de maladies génétiques entraînant une faiblesse et une perte musculaire progressives, principalement dues à des anomalies des protéines musculaires comme la dystrophine. Les principaux axes thérapeutiques consistent à stimuler la régénération musculaire, à réduire la fibrose et l'inflammation, à améliorer la réparation tissulaire, à favoriser les facteurs de croissance et à permettre une administration ciblée aux muscles affectés grâce à des mécanismes de ciblage. Des peptides déjà utilisés, tels que le BPC-157, l'angiotensine 1-7, le fragment de thymosine bêta-4, le GHK, l'ASSLNIA, le CAR et certains CyPeps, agissent en modulant les voies de cicatrisation, en inhibant les processus fibrotiques, en se liant à l'actine pour la réparation et en s'accumulant sélectivement dans les tissus dystrophiques afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique. Le bien-fondé scientifique de cette approche repose sur des études précliniques démontrant une amélioration de la fonction musculaire ; sa faisabilité est assurée par une faible toxicité et la possibilité d'une administration systémique, tandis que des propriétés physico-chimiques, comme sa courte longueur, favorisent sa biodisponibilité et sa stabilité.

### **306/ Force musculaire (Muscular strength)**

Ce complexe peptidique cible les mécanismes fondamentaux de l'amélioration de la force musculaire, notamment l'activation de la voie mTOR pour la synthèse protéique, la modulation anti-inflammatoire des cytokines induites par l'exercice, la suppression de l'apoptose des myocytes en situation de stress, la biogenèse mitochondriale pour une production d'énergie soutenue, le renforcement de la matrice extracellulaire (MEC) à base de collagène IV pour l'intégrité des fibres et le recrutement des cellules satellites via le FGF. Chaque peptide agit sur un axe spécifique : signalisation métabolique (mTOR), résolution de l'inflammation, protection cellulaire, optimisation bioénergétique, soutien structurel et activation régénératrice, afin de couvrir l'ensemble du développement de la force, du niveau moléculaire au niveau tissulaire.

### **307/ Myasthénie (Myasthenia Gravis)**

La myasthénie, ou myasthenia gravis, se caractérise par une faiblesse et une fatigabilité excessive des muscles.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la myasthénie, notamment l'immunomodulation pour supprimer la production d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine, l'action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation de la jonction neuromusculaire, la neuroprotection pour préserver la fonction des motoneurons et la réparation tissulaire pour améliorer la force musculaire. Les peptides conçus sont identifiés et proposent des pistes de recherche pour des mécanismes antioxydants et antifibrotiques supplémentaires.

### **308/ Mycoplasma synoviae (Arthrite bactérienne) - Mycoplasma Synoviae (Bacterial Arthritis)**

L'arthrite induite par MP est probablement la manifestation extrapulmonaire la moins fréquente et est souvent à l'origine de retards diagnostiques.

Les peptides ciblent des mécanismes clés de Mycoplasma synoviae, agent causal de l'arthrite bactérienne, tels que l'activité antimicrobienne pour inhiber la croissance bactérienne, la perturbation des membranes bactériennes, la réduction de l'inflammation articulaire, l'immunomodulation pour renforcer les défenses de l'hôte, la promotion de la réparation tissulaire dans les zones affectées et l'atténuation du stress oxydatif associé à l'infection.

### **309/ Infection à *Mycoplasma pneumoniae* (*Mycoplasma pneumoniae* Infection)**

*L'infection à Mycoplasma pneumoniae (MP)* chez le nourrisson est souvent méconnue et peut entraîner des complications importantes en l'absence de traitement.

*Mycoplasma pneumoniae* est une bactérie pathogène responsable de pneumonies atypiques, d'infections des voies respiratoires et parfois de manifestations extrapulmonaires telles que des troubles neurologiques ou dermatologiques. Mécanisme d'action : Les peptides ciblent l'action antimicrobienne contre le pathogène, l'immunomodulation pour renforcer les défenses de l'hôte, les effets anti-inflammatoires pour réduire les lésions pulmonaires et favorisent la réparation des tissus respiratoires. Les peptides validés dans le cadre d'études sur les infections bactériennes et à mycoplasmes sont privilégiés ; les peptides de synthèse sont sélectionnés pour leur capacité à perturber le biofilm et à offrir une protection antioxydante supplémentaire afin de garantir une approche thérapeutique complète.

### **310/ Mycotoxicose (*Micotoxicosis*)**

La stratégie thérapeutique de la mycotoxicose repose sur la protection et la détoxification multiorganiques, ciblant principalement la réduction du stress oxydatif, la restauration de l'intégrité de la barrière intestinale et la neutralisation directe des toxines circulantes. Les mécanismes d'action comprennent la stimulation des systèmes antioxydants endogènes pour contrer les espèces réactives de l'oxygène (ROS) induites par les mycotoxines, la modulation des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, et la promotion de la survie cellulaire dans le foie et les reins. Les peptides [11] et [12] sont conçus pour renforcer spécifiquement la capacité tampon redox et la séquestration des toxines, respectivement.

### **311/ Réparation de la gaine de myéline (*Myelin Sheath Repair*)**

La réparation de la gaine de myéline est essentielle à la restauration de la fonction nerveuse dans des pathologies telles que la sclérose en plaques et les lésions nerveuses périphériques, où la démyélinisation perturbe la conduction du signal. Justification mécanistique : Les peptides ciblent différents axes thérapeutiques, notamment la promotion de la remyélinisation (par exemple, via le soutien des oligodendrocytes), la neuroprotection (par exemple, contre le stress oxydatif), l'anti-inflammation (par exemple, la modulation des cytokines), l'immunomodulation (par exemple, la régulation de la réponse immunitaire) et la régénération axonale (par exemple, par mimétisme des facteurs de croissance). Les dix premiers sont des peptides validés en pratique clinique pour ces effets. Les deux derniers sont des peptides conçus spécifiquement pour renforcer l'action des antioxydants et la mobilisation des cellules souches (indiqués comme tels).

### **312/ Myocardite (*Myocarditis*)**

La myocardite survient lorsque le muscle cardiaque (appelé en langage médical le "myocarde") s'enflamme.

Ces peptides ciblent principalement la myocardite en réduisant l'inflammation cardiaque, en modulant les réponses immunitaires, en favorisant la réparation et la régénération du myocarde, en exerçant des effets cardioprotecteurs, des actions antimicrobiennes et antivirales, et en offrant une

protection antioxydante. Le BPC-157, la thymosine  $\beta$ -4, le VIP, la thymosine  $\alpha$ -1, le LL-37, l' $\alpha$ -MSH, le GHRP-6 et la cortistatine sont documentés dans la littérature pour le traitement des affections cardiaques ; les peptides de synthèse [9-10] ajoutent des mécanismes antifibrotiques et antioxydants. Leur stabilité, leur biocompatibilité et leur potentiel d'administration systémique les rendent intéressants ; la biodisponibilité et la posologie restent toutefois à prendre en compte.

### **313/ Myopie - Myopia (Nearsightedness)**

La myopie est un défaut visuel créant une vision floue de loin.

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés dans la myopie, notamment la régulation de la croissance oculaire, le remodelage scléral, les effets anti-inflammatoires, la réparation tissulaire, la fonction mitochondriale, l'immunomodulation et les propriétés antioxydantes. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour renforcer l'action antioxydante et le soutien scléral.

### **314/ Mycose des ongles (Nail fungus)**

La mycose des ongles, également appelée onychomycose, est une infection fongique fréquente des ongles, principalement causée par des dermatophytes comme *Trichophyton rubrum*. Elle se manifeste par un épaississement, une décoloration et une fragilité de l'ongle. Son traitement est complexe en raison des propriétés de barrière de l'ongle et de la formation d'un biofilm fongique. Justification mécanistique : Les polypeptides ciblent des axes thérapeutiques clés, notamment la perturbation de la membrane cellulaire fongique, l'induction d'espèces réactives de l'oxygène, le dysfonctionnement mitochondrial, la perturbation du biofilm, la modulation immunitaire et l'amélioration de la pénétration dans l'ongle. Pour les axes ne disposant pas de polypeptides disponibles en pratique clinique, tels que l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol et de la synthèse de la paroi cellulaire, des polypeptides de synthèse (identifiés comme tels) sont proposés. Leur justification scientifique repose sur des mécanismes antifongiques connus, la faisabilité compte tenu de la stabilité et de la pénétration des peptides, les modes d'action via une liaison ciblée et des considérations physico-chimiques comme la charge et l'hydrophobicité pour une efficacité optimale.

### **315/ Narcolepsie de type 1 (NT1) - Narcolepsy Type 1 (NT1)**

La narcolepsie de type 1 (NT1) est une maladie orpheline très handicapante qui se caractérise par une hypersomnolence diurne et des cataplexies, souvent associées à des hallucinations hypnagogiques, des paralysies du sommeil et un sommeil de nuit perturbé.

Ces peptides ciblent principalement la NT1 en restaurant la signalisation orexine/hypocrétine pour favoriser l'éveil et réduire la cataplexie, en améliorant la neuroprotection et les fonctions cognitives, en modulant les réponses immunitaires dues à sa composante auto-immune, en régulant les cycles du sommeil, en réduisant l'anxiété et le stress, et en stimulant l'hormone de croissance pour améliorer l'énergie et l'humeur. L'orexine A et l'orexine B suppléent directement les neuropeptides déficients, le Semax et le Selank offrent des bienfaits nootropiques et anxiolytiques, le DSIP favorise la consolidation du sommeil, la thymosine  $\alpha$ -1 module l'immunité, le BPC-157 assure une neuroprotection, le neuropeptide S favorise l'éveil, la sermoréline stimule la libération de GH ; le peptide conçu [10] est un complément à action ciblée favorisant l'éveil. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique et clinique, et leur faisabilité est élevée grâce à leur stabilité, leur faible immunogénicité et leur potentiel d'administration intranasale ou injectable ; la pénétration de la barrière hémato-encéphalique et les schémas posologiques restent à prendre en compte.

### 316/ Polypes nasaux (Nasal polyp)

Les polypes nasaux sont des formations charnues de la muqueuse du nez.

- Axe antimicrobien : LL-37 (article PMC), HBD-1 (défensine validée par la littérature)
- Axe anti-inflammatoire : VIP (littérature sur les neuropeptides dans la polypose nasale chronique avec rhinosinusite (CRSwNP)),  $\alpha$ -MSH (validée pour ses effets anti-inflammatoires), BPC-157 (études précliniques sur la cicatrisation et l'inflammation)
- Axe de modulation immunitaire : Thymosine  $\alpha$ -1 (études cliniques sur le renforcement immunitaire)
- Axe de l'inflammation neurogène : Substance P (PMC sur les neuropeptides), CGRP (article sur son expression dans la CRSwNP), Hémokinine-1 (PMC sur le lavage nasal), Dynorphine 1-17 (étude sur son efficacité contre les polypes nasaux)

Justification de la pertinence biologique : Les polypes nasaux impliquent une inflammation chronique, une dysbiose microbienne, un dérèglement immunitaire et des facteurs neurogènes. Ces peptides ciblent la réduction des cytokines, la défense contre les pathogènes, la réparation tissulaire et l'équilibre des neuropeptides (par exemple, le VIP réduit la sécrétion de mucus, le LL-37 combat les biofilms). Faisabilité chimique : les chaînes courtes assurent la stabilité pour l'administration nasale ; les études mécanistiques confirment les interactions avec les récepteurs, comme les récepteurs  $\kappa$ -opioïdes pour la dynorphine et les mécanismes AMP pour les défensines. Considérations physicochimiques : les profils hydrophiles favorisent l'absorption muqueuse ; la pharmacodynamique inclut un délai d'action rapide, mais une formulation pourrait nécessiter une prolongation de la durée d'action.

### 317/ Compression nerveuse (Nerve Compression)

La compression nerveuse est une affection caractérisée par une pression excessive sur un nerf périphérique, entraînant souvent des douleurs, des engourdissements, des picotements, une faiblesse musculaire ou une perte de fonction, comme dans le cas du syndrome du canal carpien ou de la sciatique. Justification mécanistique : Ces peptides agissent sur des axes thérapeutiques clés, notamment anti-inflammatoires (réduction de l'inflammation autour des nerfs), analgésiques (prise en charge de la douleur neuropathique), neuroprotecteurs (prévention de lésions nerveuses supplémentaires), régénérateurs (favorisant la repousse axonale et la remyélinisation), myorelaxants (relâchement des muscles comprimants), vasodilatateurs (amélioration du flux sanguin), antioxydants (atténuation des dommages oxydatifs), immunomodulateurs (équilibre des réponses immunitaires), antifibrotiques (prévention de la formation de tissu cicatriciel) et mimétiques des facteurs de croissance (stimulation des signaux de réparation), afin de traiter de manière globale la pathologie complexe de la compression nerveuse. Ces peptides de synthèse sont utilisés en complément des traitements existants, lorsque les options thérapeutiques sont limitées.

### 318/ Réparation nerveuse (Nerve repair)

La réparation nerveuse favorise la régénération axonale, la remyélinisation, la survie neuronale et la réinnervation fonctionnelle après une axotomie périphérique ou centrale.

Le complexe peptidique doit :

1. Activer la signalisation trophique pro-régénératrice (TrkA, TrkB, RET, IGF-1R).
2. Inhiber les cascades de cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NF- $\kappa$ B).
3. Bloquer l'apoptose des neurones et oligodendrocytes lésés (augmentation de l'expression de Bcl-2, inhibition de la caspase-3).

4. Améliorer la production d'énergie mitochondriale et la régulation du  $Ca^{2+}$  (PGC-1 $\alpha$ , AMPK). 5. Stimuler le remodelage de la matrice extracellulaire et l'angiogenèse pour créer un microenvironnement favorable à la croissance (VEGF, MMP-2/9, intégrine  $\alpha 5\beta 1$ ).

6. Assurer l'élimination sélective des débris de myéline et la remyélinisation par les cellules de Schwann (antagonisme de LINGO-1, signalisation NRG1/ErbB2).

Structures peptidiques sélectionnées :

- Épingles à cheveux en boucle  $\beta$  mimétiques des neurotrophines pour la liaison à Trk.
- Segments de type Ig repliés NRG1 pour l'activation d'ErbB.
- Boucles antagonistes de LINGO-1 pour lever l'inhibition de NgR.
- Feuillet  $\beta$  de liaison aux cytokines pour capter le TNF- $\alpha$ .
- Hélices amphipathiques ciblant les mitochondries pour la co-activation de PGC-1 $\alpha$ . - Motifs RGD/KGD de liaison aux intégrines plus hélices de type VEGF pour la régénération vasculaire.

### **319/ Réinitialisation du système nerveux (Nervous System Reset)**

La réinitialisation du système nerveux vise à rétablir l'équilibre du système nerveux autonome, en passant d'une hyperactivité sympathique due au stress, à l'anxiété ou à un dérèglement à une dominance parasympathique favorisant le calme et la récupération.

Mécanisme d'action : Les peptides ciblent différents mécanismes, notamment l'anxiolyse, la modulation du stress, la neuroprotection et la régulation des neurotransmetteurs, afin de faciliter la réinitialisation du système nerveux. Les peptides conçus à cet effet sont clairement identifiés.

### **320/ Sensibilité au bruit (Noise sensitivity)**

La sensibilité au bruit, ou hyperacousie, est une intolérance accrue aux sons environnementaux normaux, souvent liée à des troubles neurologiques, à un traumatisme auditif ou au stress, et provoquant une gêne, des douleurs ou de l'anxiété. Justification mécanistique : Les peptides ciblent différents axes thérapeutiques, notamment la neuroprotection des neurones auditifs, l'anti-inflammation des voies auditives, le renforcement de la transmission GABAergique pour atténuer l'hypersensibilité, la protection antioxydante contre les dommages oxydatifs, la modulation de la douleur, la régulation des hormones du stress, la régénération des structures auditives, l'immunomodulation, l'amélioration du filtrage sensoriel et la modulation du système nerveux central. Les dix premiers sont des peptides utilisés en pratique clinique et validés par des études pour ces effets. Les deux derniers sont des peptides conçus pour renforcer la modulation des canaux ioniques et les mécanismes antioxydants avancés (indiqués comme tels).

### **321/ Lymphome non hodgkinien (LNH) - Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)**

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés du lymphome non hodgkinien, notamment la perturbation membranaire, l'induction de la mort cellulaire dans les cellules résistantes, le ciblage de protéines spécifiques comme CD30L et BRAF, et l'immunomodulation. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets issus de la littérature.

### **322/ Allergie aux noix (Nut allergy)**

L'allergie aux noix est une réaction d'hypersensibilité à médiation immunitaire déclenchée par des protéines présentes dans les noix, comme les arachides et les fruits à coque. Elle implique des

anticorps IgE qui se lient aux allergènes, entraînant une dégranulation des mastocytes, une inflammation et des symptômes allant de l'urticaire à l'anaphylaxie, potentiellement mortelle. Justification mécanistique : Les peptides ciblent différents axes thérapeutiques, notamment l'inhibition des IgE par compétition avec les épitopes allergéniques, l'immunomodulation via le ciblage des lymphocytes T pour une désensibilisation à long terme, la stabilisation des basophiles et des mastocytes afin de prévenir la libération de médiateurs, des effets anti-inflammatoires pour réduire les lésions tissulaires et le renforcement de la barrière cutanée pour limiter la sensibilisation. Les dix premiers peptides sont des épitopes de liaison aux IgE identifiés en pratique clinique, issus du principal allergène de l'arachide, Ara h 2, et validés pour leur potentiel diagnostique et thérapeutique dans le blocage des réponses allergiques. Les peptides 11 et 12 sont conçus pour cibler la stabilisation des mastocytes et l'action anti-inflammatoire avec une spécificité accrue.

### 323/ Obésité (Obesity)

L'**obésité** gynoïde est diagnostiquée lorsque l'excès de graisse se situe principalement au niveau des cuisses.

L'**obésité** androïde est diagnostiquée lorsque l'excès de graisse se situe principalement au niveau du ventre.

Les principales cibles biologiques comprennent les récepteurs de la leptine, les médiateurs inflammatoires tels que les adipokines et le TNF- $\alpha$ , les protéines de découplage mitochondrial, les capteurs microbiens intestinaux comme les TLR, les composants de la voie de signalisation de l'insuline comme l'IRS-1 et les régulateurs de l'apoptose dans les adipocytes. Les mécanismes impliqués incluent une dérégulation de l'homéostasie énergétique via l'AMPK et le mTOR, une inflammation chronique de bas grade via le NF- $\kappa$ B, un dysfonctionnement mitochondrial entraînant une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), une dysbiose du microbiote affectant la production d'acides gras à chaîne courte, une résistance à l'insuline due à l'accumulation de lipides et une mort ou une prolifération anormale des adipocytes. Les familles de motifs conceptuels ou types d'échafaudages pertinents comprennent les motifs hélicoïdaux amphipathiques pour l'agonisme des récepteurs, les structures sélénosulfures cycliques pour la modulation redox, les échafaudages étendus riches en proline pour la perturbation des interactions protéiques, les motifs de boucle chargés pour la liaison électrostatique aux molécules de signalisation, les éléments de liaison au calcium irréguliers pour la modulation des enzymes métaboliques et les coudes  $\beta$  contraints par des ponts disulfures pour le ciblage du microbiome. Les modes d'action hypothétiques impliquent la mimétique des hormones de satiété pour freiner l'appétit, la suppression de la signalisation inflammatoire dans le tissu adipeux, l'amélioration de la biogenèse et de l'efficacité mitochondriales, l'interférence avec les microbes intestinaux pathogènes pour rétablir l'équilibre, la restauration de la sensibilité à l'insuline par le blocage des voies inhibitrices et la promotion du renouvellement sain des adipocytes par la modulation de la sénescence ou de l'apoptose. Les considérations physicochimiques ou pharmacodynamiques attendues comprennent la stabilité gastro-intestinale pour un potentiel d'administration orale, l'ajustement de la lipophilie pour la pénétration dans le tissu adipeux, l'incorporation de modifications post-traductionnelles pour l'allongement de la demi-vie, une charge neutre pour minimiser la clairance rénale et une faible immunogénicité pour une utilisation chronique.

### 324/ Troubles obsessionnels-compulsifs (TOC) - Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour les TOC, notamment la modulation de l'anxiété et des compulsions via les voies oxytocinergiques et vasopressinergiques, la régulation de la

réponse au stress par la somatostatine et la bêta-endorphine, la réduction de la neuroinflammation par l'alpha-MSH et le VIP, la stabilisation de l'humeur par la signalisation NPY et GLP-1, et les effets régénérateurs par la substance P et le BPC-157. Les peptides conçus sont identifiés et fournissent des pistes de réflexion pour des mécanismes neuroprotecteurs et anti-compulsifs supplémentaires.

### **325/ Migraine ophtalmique (Ocular Migraine / Retinal Migraine)**

La migraine rétinienne est un sous-type de migraine avec aura. Elle se caractérise par des perturbations visuelles réversibles à un œil, par exemple des scintillements, des scotomes ou une cécité.

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour la migraine ophtalmique, notamment la neuroprotection contre l'ischémie rétinienne et les lésions neuronales, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation rétinienne, des mécanismes anti-apoptotiques pour prévenir la mort cellulaire dans les tissus rétiniens, la modulation du tonus vasculaire pour traiter le vasospasme et des propriétés antioxydantes pour atténuer le stress oxydatif. Ces axes agissent sur les troubles visuels, le vasospasme rétinien potentiel et la physiopathologie de la migraine associée. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour la protection rétinienne et les affections apparentées ; les deux derniers sont des peptides conçus pour compléter l'action thérapeutique sur des axes supplémentaires tels que la modulation des canaux ioniques et une stabilité cyclique accrue pour une neuroprotection durable.

### **326/ Régénération du nerf optique (Optic Nerve Regeneration)**

Une lésion sur un nerf optique ou sur son parcours jusqu'au cerveau entraîne une perte de la vision. Au niveau du chiasma optique, chaque nerf optique se divise et la moitié de ses fibres traverse de l'autre côté. En raison de cette distribution anatomique, une altération le long du trajet du nerf optique entraîne une baisse visuelle spécifique.

Les principales cibles biologiques sont les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR), avec un intérêt particulier pour les voies de croissance intrinsèques telles que l'activation de mTOR pour le soutien métabolique et l'extension axonale, la signalisation JAK/STAT pour les réponses aux facteurs neurotrophiques et l'adhérence médiée par les intégrines pour les interactions avec la matrice extracellulaire. Les mécanismes impliqués comprennent la levée des inhibiteurs associés à la myéline, l'amélioration du soutien neurotrophique (par exemple, en mimant les effets de CNTF ou du BDNF), la modulation de l'inflammation pour recruter des cellules myéloïdes pro-régénératrices, la promotion de la stabilité mitochondriale pour contrer le stress oxydatif lors de la repousse axonale, la limitation de la cicatrisation gliale excessive pour un meilleur remodelage de la matrice extracellulaire et la fourniture de motifs de liaison aux intégrines pour faciliter le guidage axonal et l'adhérence au substrat. Les modes d'action hypothétiques comprennent des peptides hélicoïdaux amphipathiques pour l'agonisme des récepteurs, des boucles cycliques contraintes pour le blocage des inhibiteurs, des motifs redox-actifs pour la détoxification des ROS, des séquences polychargées pour des effets anti-inflammatoires et des motifs O-glycosylés ou phosphorylés pour une persistance accrue du signal. Les considérations physico-chimiques privilégient les propriétés de pénétration cellulaire, la stabilité dans l'humeur vitrée, une faible immunogénicité et un équilibre charge/hydrophobicité pour une biodisponibilité oculaire optimale ; les aspects pharmacodynamiques mettent l'accent sur une administration locale prolongée afin d'éviter les effets systémiques, tout en favorisant la régénération axonale à longue distance et la survie des cellules ganglionnaires rétiniennes sans risque de tumorigénicité.

### 327/ Arthrose (Osteoarthritis)

Affection chronique douloureuse des articulations due à la détérioration des cartilages. Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'arthrose, notamment des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation articulaire, des mécanismes chondroprotecteurs pour prévenir la dégradation du cartilage, la régénération du cartilage pour favoriser sa réparation, des propriétés analgésiques pour soulager la douleur, l'immunomodulation pour réguler les réponses immunitaires et la cicatrisation tissulaire pour améliorer l'intégrité articulaire. Les peptides conçus sont identifiés et proposent des pistes de recherche pour des axes antioxydants et antifibrotiques supplémentaires.

### 328/ Ostéoporose (Osteoporosis)

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une **diminution de la densité osseuse** et des altérations de la micro-architecture des os.

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour l'ostéoporose, notamment la stimulation de la formation osseuse, l'inhibition de la résorption osseuse, l'amélioration de la minéralisation osseuse, les effets anti-inflammatoires, la protection antioxydante et l'amélioration de la solidité et de la densité osseuses. Les peptides 1 à 8 sont des exemples tirés de la littérature scientifique ; les peptides 9 et 10 sont des peptides de synthèse.

### 329/ Otite moyenne séreuse (OMS) - Otitis Media With Effusion (OME)

L'otite moyenne séreuse (OMS) est une affection caractérisée par l'accumulation de liquide dans l'oreille moyenne, sans signes d'infection aiguë. Elle résulte souvent d'un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, d'une otite moyenne aiguë antérieure ou de réactions allergiques/inflammatoires, pouvant entraîner une surdité de transmission et des retards de développement chez l'enfant. Sa physiopathologie implique la persistance microbienne, une inflammation avec libération de cytokines, un environnement hypoxique, la persistance d'un épanchement mucoïde, un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache et des déséquilibres du microbiome. Les axes thérapeutiques comprennent une action antimicrobienne pour éliminer les agents pathogènes, des effets anti-inflammatoires pour atténuer la production de cytokines et l'hypoxie, la résorption de l'épanchement pour favoriser l'élimination du liquide, l'amélioration du drainage tubaire et la modulation du microbiome. Les polypeptides proposés couvrent ces axes, en privilégiant les exemples concrets lorsqu'ils sont disponibles. Les polypeptides conçus (signalés comme tels) sont des constructions conceptuelles basées sur des mécanismes connus, incorporant des résidus non standard pour une stabilité et une spécificité accrues, avec une justification scientifique de la faisabilité du ciblage des aspects OME sans détails de synthèse exploitables.

### 330/ Cancer ovarien (Ovarian cancer)

Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne, qui se développe aux dépens des cellules de l'organe qui produit les ovules et les hormones féminines.

Les peptides sélectionnés pour le traitement du cancer de l'ovaire ciblent plusieurs mécanismes clés, notamment la liaison spécifique aux cellules tumorales pour un ciblage précis, l'induction de l'apoptose et de la nécrose des cellules cancéreuses, l'inhibition de l'angiog nese, la perturbation des voies de signalisation oncogéniques telles que YAP, la réduction des cellules souches cancéreuses et la prévention des métastases. Ces peptides, déjà utilisés en pratique clinique, ont démontré leur

efficacité contre le cancer de l'ovaire lors d'études précliniques et cliniques. Aucun peptide de synthèse n'a été nécessaire, les options thérapeutiques existantes étant suffisantes pour couvrir l'ensemble des axes thérapeutiques.

### **331/ Kystes ovariens (Ovarian cysts)**

Un kyste ovarien est une tuméfaction contenant du liquide présente sur l'un des ovaires ou les deux. Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour les kystes ovariens, notamment la régulation hormonale pour équilibrer les hormones reproductives, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation ovarienne, l'activation folliculaire pour soutenir la fonction ovarienne, des mécanismes antiprolifératifs pour inhiber la croissance des kystes et des propriétés antioxydantes pour atténuer le stress oxydatif. Ces axes agissent sur la formation des kystes, la douleur et les déséquilibres hormonaux. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour des affections ovariennes et reproductives ; les deux derniers sont des peptides de synthèse conçus pour compléter l'action sur la modulation des canaux ioniques et améliorer la stabilité cyclique pour une protection durable. Les peptides de synthèse sont clairement identifiés.

### **332/ Vessie hyperactive (VH) - Overactive Bladder (OAB)**

La vessie hyperactive (VH) est un syndrome caractérisé par des contractions soudaines et involontaires du muscle détroisor, entraînant une envie pressante d'uriner, une augmentation de la fréquence des mictions, une nycturie et parfois une incontinence par impériosité, en l'absence d'infection ou de pathologie sous-jacente. Justification mécanistique : Les peptides sont sélectionnés pour moduler l'activité du détroisor, inhiber la signalisation sensorielle afférente, favoriser la relaxation des muscles lisses, réduire l'inflammation, réguler l'équilibre hydrique et agir sur les voies neuromodulatrices. Les peptides validés en pratique clinique sur la physiopathologie et le traitement de la VH sont privilégiés ; les peptides de synthèse sont identifiés et complétés par des peptides inhibiteurs purinergiques et anti-inflammatoires supplémentaires afin d'assurer une couverture complète.

### **333/ Soulagement de la douleur (Pain relief)**

Le soulagement de la douleur fait intervenir divers mécanismes, tels que l'agonisme des récepteurs opioïdes (sélectif des récepteurs mu pour une analgésie sans dépression respiratoire), le blocage des canaux calciques voltage-dépendants (de type N pour les douleurs neuropathiques), l'inhibition de l'enképhalinase pour potentialiser les opioïdes endogènes, la modulation des cytokines anti-inflammatoires, la régénération tissulaire pour atténuer les douleurs chroniques liées à des lésions, et l'interférence avec les voies nociceptives centrales et périphériques. Les cibles biologiques comprennent les récepteurs mu-opioïdes, les canaux CaV2.2 de type N, les enzymes de dégradation de l'enképhaline et les facteurs de croissance régénérateurs. Les peptides proposés agissent sur ces cibles par liaison aux récepteurs, inhibition des canaux ioniques et signalisation protectrice. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (autorisation clinique comme celle de la FDA pour le ziconotide, modèles précliniques ou publications scientifiques telles que PubChem et PMC), garantissant une couverture exhaustive. Leurs modes d'action incluent un puissant agonisme mu pour les douleurs aiguës, un blocage calcique pour les douleurs chroniques sévères et des effets régénérateurs pour les douleurs inflammatoires. Considérations physico-chimiques : les peptides courts comme la kyotorphine ont un délai d'action rapide ; les formes amidées améliorent la

stabilité ; les peptides plus longs comme le ziconotide nécessitent une administration intrathécale pour des effets ciblés sur le SNC.

### **334/ Cancer du pancréas (Pancreatic cancer)**

Les principales cibles biologiques de l'adénocarcinome canalaire pancréatique comprennent les voies oncogéniques, les composants du stroma et les points de contrôle immunitaire. Les mécanismes impliqués incluent des cascades de signalisation hyperactives favorisant une prolifération et une survie incontrôlées, des réactions desmoplastiques denses créant des barrières physiques et immunosuppressives, un stress réplicatif accru induisant une dépendance à des points de contrôle spécifiques, une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et une reprogrammation métabolique pour la capture des nutriments, ainsi qu'une angiogenèse aberrante et un dépôt de matrice extracellulaire limitant la pénétration des médicaments. Les familles de motifs conceptuels pertinentes pour une intervention peptidique comprennent des structures hélicoïdales amphipathiques pour la perturbation membranaire ou l'interférence avec les voies de signalisation, des boucles contraintes par des ponts disulfure pour la stabilisation des sites de liaison, des segments chargés étendus pour des interactions électrostatiques avec les récepteurs de surface, des échafaudages rigides inspirés de la polyproline pour la résistance aux protéases, des motifs sensibles à l'oxydoréduction incorporant des ponts séléniés pour la modulation du stress oxydatif et des boucles glycosylées mimant les ligands natifs pour l'antagonisme des récepteurs. Les modes d'action hypothétiques comprennent la compétition directe aux interfaces d'interaction pour bloquer la signalisation en aval, l'induction de la mort cellulaire programmée dans les cellules hyperprolifératives via la déstabilisation mitochondriale, la limitation de l'accumulation excessive de matrice par mimétisme enzymatique ou atténuation de la signalisation, la modulation des facteurs de croissance vasculaire pour normaliser la néovascularisation aberrante, le renforcement de la reconnaissance immunitaire innée par relâchement de la barrière ou exposition à des signaux de danger, et la détoxification des radicaux libres en excès par piégeage catalytique ou régulation positive des voies antioxydantes. Les considérations physico-chimiques privilégient la stabilité sérique par cyclisation ou substitutions non conventionnelles, une charge équilibrée pour une solubilité sans agrégation, une hydrophobicité modérée pour la pénétration dans les tissus fibrotiques tout en évitant la rétention hors cible, et une immunogénicité minimale par l'absence d'épitopes répétitifs ; les aspects pharmacodynamiques mettent l'accent sur une exposition locale prolongée dans le microenvironnement tumoral, une synergie potentielle avec les cytotoxiques standards par l'amélioration de la délivrance, et une sélectivité pour les processus pathologiques par rapport aux processus physiologiques afin de limiter la toxicité systémique.

### **335/ Pancréatite (Pancreatitis)**

La pancréatite, qui englobe les formes aiguë et chronique, fait intervenir des mécanismes clés tels que l'autodigestion pancréatique due à une activation enzymatique prématurée, l'inflammation induite par les cytokines (par exemple, TNF- $\alpha$ , IL-6), le stress oxydatif et les ROS, l'apoptose des cellules acineuses, la douleur liée à l'atteinte nerveuse, la fibrose dans les cas chroniques et une régénération altérée. Les cibles biologiques comprennent les récepteurs de la mélanocortine pour l'anti-inflammation, les récepteurs du GLP-1 pour la protection des cellules  $\beta$ , les voies mitochondriales pour l'homéostasie énergétique et les facteurs de croissance pour la réparation tissulaire. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes par la suppression des cytokines, des effets antioxydants, la signalisation anti-apoptotique et la promotion de la cicatrisation. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (à partir de données précliniques, cliniques ou de la littérature scientifique, notamment des articles de PMC et de PubMed), couvrant ainsi l'ensemble de la

pathologie. Les modes d'action comprennent l'atténuation de la gravité dans les modèles, la protection contre les dommages induits par la céruléine, l'amélioration de la biogenèse mitochondriale et la réduction du stress oxydatif. Sur le plan physico-chimique : les peptides linéaires comme le BPC-157 offrent une bonne stabilité ; les formes amidées prolongent leur demi-vie ; la pharmacodynamique permet une administration systémique ou locale pour des effets pancréatiques.

### **336/ Parkinsonisme (Parkinsonism)**

La maladie de Parkinson est une affection chronique neurodégénérative : c'est-à-dire qu'elle se caractérise par la disparition progressive de certains neurones dans le cerveau.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le parkinsonisme, notamment la neuroprotection pour préserver les neurones dopaminergiques, l'action anti-inflammatoire pour réduire la neuroinflammation, la modulation de la dopamine pour améliorer la fonction motrice, l'action antioxydante pour lutter contre le stress oxydatif, la réparation tissulaire pour la régénération neuronale et la modulation de la douleur pour soulager les symptômes. Les peptides conçus sont identifiés et proposent des pistes de recherche pour des mécanismes antifibrotiques et régénérateurs supplémentaires.

### **337/ Péricardite (Pericarditis)**

La péricardite est une inflammation du péricarde, la membrane qui entoure le cœur. Souvent causée par des infections virales, des maladies auto-immunes ou des séquelles d'un traumatisme cardiaque, elle se manifeste par une douleur thoracique aiguë, de la fièvre et des complications potentielles telles qu'un épanchement péricardique ou une péricardite constrictive. Justification mécanistique : Les peptides sont sélectionnés pour atténuer l'inflammation, assurer une cardioprotection, prévenir la fibrose, exercer une action antimicrobienne contre les agents infectieux, moduler les réponses immunitaires et favoriser la stabilité hémodynamique. Les peptides validés dans le cadre d'études cardiaques et inflammatoires sont privilégiés, tandis que les peptides conçus spécifiquement pour renforcer l'activité antioxydante et antifibrotique sont identifiés comme des axes thérapeutiques complets.

### **338/ Dermatite périorale (Perioral Dermatitis)**

La dermatite périorale est une éruption cutanée du visage caractérisée par des papules érythémateuses, des pustules et une desquamation autour de la bouche, ressemblant souvent à la rosacée ou à l'acné. Son étiologie multifactorielle implique un dysfonctionnement de la barrière cutanée, une dysbiose microbienne (bactéries, champignons, acariens Demodex), une inflammation et des facteurs déclenchants tels que les corticoïdes topiques ou les cosmétiques. Justification mécanistique : Les polypeptides ciblent les voies anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation médiée par les cytokines, les voies antimicrobiennes pour lutter contre la prolifération bactérienne et fongique, la réparation de la barrière pour restaurer l'intégrité épidermique et la modulation du microbiome pour une flore cutanée équilibrée. Les polypeptides conçus (peptides 11 et 12) sont des constructions conceptuelles visant à agir sur les voies antiparasitaires (Demodex) et de régulation du sébum, assurant une couverture complète et une faisabilité scientifique grâce à la stabilité des peptides, leur administration topique et leur faible immunogénicité.

### **339/ Neuropathie autonome périphérique (Peripheral Autonomie Neuropathy)**

Neuropathie autonome périphérique (lésion/dysfonctionnement des nerfs autonomes sympathiques, parasympathiques et entériques)

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour la neuropathie autonome périphérique, notamment la neuroprotection, la régénération nerveuse, les effets anti-inflammatoires, la modulation de la fonction autonome, l'amélioration de la motilité gastro-intestinale, la stabilisation cardiovasculaire, les effets antioxydants, la gestion de la douleur et l'immunomodulation ; les peptides 9 et 10 sont conçus à cet effet.

### **340/ Maladie vasculaire périphérique (Peripheral Vascular Disease)**

La maladie vasculaire périphérique (MVP), également appelée artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), se caractérise par un rétrécissement des artères dû à l'athérosclérose. Ce rétrécissement réduit le flux sanguin vers les membres et provoque des douleurs, des ulcères et un risque cardiovasculaire accru. Justification mécanistique : Les polypeptides agissent sur différents axes, tels que la promotion de l'angiogenèse, l'inhibition de l'inflammation, la réduction du stress oxydatif, l'amélioration de la fonction endothéliale, la modulation du remodelage vasculaire, le renforcement de la circulation collatérale, la régulation mitochondriale, l'activité antioxydante, la régulation de la mort cellulaire et la modulation du métabolisme lipidique. Les polypeptides conçus (indiqués comme tels) sont des prototypes visant une couverture complète, avec une faisabilité physico-chimique en termes de stabilité et d'administration.

### **341/ Maladie de La Peyronie (Peyronie's disease)**

La maladie de Lapeyronie se caractérise par l'apparition d'une déviation de la verge qui survient généralement chez l'homme de plus de 50 ans. Elle est liée au développement d'une fibrose des corps caverneux.

La stratégie thérapeutique de la maladie de La Peyronie (MP) vise à résorber la plaque fibreuse de l'albuginée, à réduire l'inflammation aiguë et à prendre en charge la douleur et les troubles de l'érection associés. Les principaux mécanismes d'action comprennent l'inhibition de la voie du facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ), principal facteur d'activation des myofibroblastes et de dépôt de collagène, ainsi que la stimulation des métalloprotéinases matricielles (MMP) pour la résorption de la plaque. De plus, l'inflammation neurogène et la santé vasculaire sont prises en compte afin de soulager la douleur et d'améliorer l'élasticité tissulaire. Les peptides [11] et [12] sont conçus pour cibler spécifiquement l'environnement fibreux localisé.

### **342/ Kyste pilonidal (Pilonidal cyst )**

Le kyste pilonidal est une fistule récidivante, remplie de poils et de débris, située dans le sillon interfessier. Sa pathologie est liée à une inflammation chronique par corps étranger, à un biofilm bactérien et à des traumatismes mécaniques répétés.

Les peptides doivent :

1. Inhiber l'hyperprolifération des kératinocytes et l'obstruction folliculaire (axe IL-17/IL-23).
2. Détruire le biofilm bactérien (Staphylococcus aureus, anaérobies) sans recourir aux antibiotiques systémiques.
3. Induire une polarisation des macrophages M1 vers M2 afin de réduire l'inflammation chronique.

4. Bloquer l'activation des fibroblastes sinusaux et le dépôt excessif de collagène I, responsables de l'approfondissement des fistules.
5. Accélérer la réépithélialisation de la plaie tout en prévenant l'humidité et la macération.
6. Exercer un effet anti-androgénique local afin de réduire l'activité des unités pilosébacées et la repousse des poils.

Structures sélectionnées :

- Épingle à cheveux  $\beta$  de type  $\beta$ -défensine pour la perturbation de la membrane microbienne.
- Hélice  $\alpha$  mimétique de l'IL-10 pour le basculement M2.
- Boucle antagoniste du TGF- $\beta$ 1 pour limiter la fibrose.
- Feuillet  $\beta$  mimétique de l'EGF pour la migration des kératinocytes.
- Liaison au site  $\kappa$ B amphipathique pour inhiber la transcription de l'IL-23.
- Peptide court lié à RGD pour favoriser une granulation organisée plutôt que la formation de poches cicatricielles.

### **343/ Tumeurs de l'hypophyse (Pituitary Gland Tumours)**

Tumeurs de l'hypophyse (adénomes hypophysaires fonctionnels et non fonctionnels)

Les axes thérapeutiques des tumeurs de l'hypophyse comprennent l'inhibition de la sécrétion hormonale, des effets antiprolifératifs, l'inhibition de l'angiogenèse, l'induction de l'apoptose, l'immunomodulation, la neuroprotection, la réduction de la taille de la tumeur, la prise en charge des symptômes, la prévention des récives et l'administration ciblée de radionucléides. Les peptides proposés, déjà utilisés en pratique clinique, agissent sur ces axes par l'activation des récepteurs de la somatostatine pour le contrôle hormonal et l'inhibition de la croissance, et par la modulation des neuropeptides pour la fonction hypophysaire. Des peptides de synthèse (7 à 10) complètent ces axes en ciblant d'autres mécanismes tels que l'apoptose, l'activité anti-angiogénique, l'immunomodulation et la neuroprotection.

### **344/ Amélioration de la croissance des plantes (Plant Growth Enhancement)**

Amélioration de la croissance des plantes (Architecture racinaire et résistance au stress)

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour l'amélioration de la croissance des plantes, en particulier l'architecture racinaire et la résistance au stress. Il aborde notamment le maintien du méristème racinaire, la formation des racines latérales, le développement des poils absorbants, la tolérance à la sécheresse et à la salinité, la réponse au stress nutritionnel et l'immunité globale de la plante. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature scientifique.

### **345/ Fasciite plantaire (Plantar Fasciitis)**

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés dans la fasciite plantaire, notamment les effets anti-inflammatoires, la réparation tissulaire, la modulation de la douleur, l'immunomodulation et les propriétés antioxydantes. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour renforcer la réparation tissulaire et l'action anti-inflammatoire.

### **346/ Hyperhidrose plantaire (Plantar Hyperhidrosis)**

La transpiration excessive des pieds favorise le développement des bactéries responsables des mauvaises odeurs.

Les axes thérapeutiques de l'hyperhidrose plantaire comprennent l'inhibition de la libération d'acétylcholine au niveau des glandes sudoripares, la modulation de l'activité du système nerveux sympathique, la réduction de l'inflammation cutanée, la protection antimicrobienne contre les infections secondaires, le renforcement de la barrière cutanée et la cicatrisation, la modulation de la douleur, la régulation des canaux ioniques et la modulation des neuropeptides. Les peptides proposés agissent sur ces axes en interférant avec les complexes SNARE pour bloquer l'exocytose des neurotransmetteurs, en exerçant des effets anti-inflammatoires, en assurant une défense antimicrobienne, en favorisant la réparation tissulaire et la synthèse de collagène, en modulant les récepteurs opioïdes pour l'analgésie et en antagonisant les neuropeptides qui amplifient la transpiration.

### **347/ Formation de plaque dentaire (dents) - Plaque Buildup (teeth)**

Mécanisme d'action (peptides d'usage réel) : La formation de plaque dentaire implique des biofilms bactériens (p. ex., Streptococcus mutans, Actinomyces) sur l'émail, entraînant des caries et/ou une gingivite. Ces 10 peptides antimicrobiens salivaires/oraux d'usage réel offrent les avantages suivants :

- Lyse ciblée des pathogènes : Rupture de la membrane des bactéries de la plaque (peptides 1, 2, 3, 5, 6, 8 et 9).
- Interaction avec le microbiome : Action antibiofilm, inhibition de la communication intercellulaire, destruction sélective (tous).
- Fonction barrière : Inhibition de l'adhésion bactérienne à l'émail, promotion de la reminéralisation (peptide 4).
- Modulation immunitaire : Renforcement de l'immunité innée orale (peptides 7 et 10).
- Action anti-inflammatoire : Réduction de l'inflammation induite par le biofilm (peptides 3 et 6).

### **348/ Pneumonie (Pneumonia)**

La pneumonie se caractérise par une infection alvéolaire, une inflammation et un risque de septicémie. Des peptides déjà utilisés, comme LL-37 et Magainin 2, exercent une action bactéricide directe en perturbant les membranes microbiennes. L'aviptadil (VIP) et la thymosine alpha-1 modulent la réponse immunitaire de l'hôte afin de prévenir les orages cytokiniques et de protéger l'épithélium pulmonaire. Le peptide P4 stimule la phagocytose des macrophages, notamment dans les modèles pneumococciques. La réparation tissulaire est favorisée par GHK et Ac-SDKP, qui stimulent l'angiogenèse et inhibent la fibrose. Des peptides de synthèse [11-12] ciblent des voies de signalisation inflammatoires spécifiques et la dégradation du biofilm.

### **349/ Dermatite de contact allergique (Poison Ivy/Oak/Sumac)**

La dermatite de contact allergique à l'herbe à puce, au chêne vénéneux et au sumac vénéneux est une dermatite de contact provoquée par l'urushiol, une huile présente dans ces plantes. Elle se manifeste par des éruptions cutanées prurigineuses, des vésicules, une inflammation et un risque de surinfection. Le mécanisme d'action repose sur des peptides aux effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs qui atténuent les réactions allergiques, offrent une protection antimicrobienne

contre les infections, favorisent la réparation cutanée et la cicatrisation, soulagent les démangeaisons et possèdent une activité antioxydante pour limiter les dommages oxydatifs. Les peptides utilisés sont identifiés lorsqu'ils sont employés pour compléter l'action thérapeutique, notamment en réduisant les démangeaisons et en renforçant la barrière cutanée.

### **350/ Maladie des ovaires polykystiques (SOPK) - Polycystic Ovarian Disease (PCOD)**

Le SPOK est un trouble endocrinien complexe caractérisé par une insulino-résistance, un hyperandrogénisme, des troubles de l'ovulation et une inflammation chronique de bas grade. Le complexe peptidique conçu cible ces axes pathologiques fondamentaux grâce à une stratégie multimodale. Les peptides sont conçus pour améliorer la sensibilité à l'insuline via la modulation de la voie des kinases et une action directe sur les transporteurs de glucose. Un autre peptide vise à normaliser la perturbation neuroendocrinienne de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique (HHG) en antagonisant le récepteur de la GnRH, réduisant ainsi le déséquilibre LH/FSH qui stimule la production d'androgènes ovariens. Pour lutter directement contre l'hyperandrogénisme, un peptide est conçu pour agir comme inhibiteur compétitif du récepteur des androgènes. L'état inflammatoire chronique et le stress oxydatif associé sont ciblés par des peptides qui imitent les enzymes antioxydantes endogènes et inhibent la signalisation des cytokines pro-inflammatoires. Cet ensemble utilise diverses structures, notamment linéaires, hélicoïdales, en coude  $\beta$  et cyclisées, afin d'optimiser la stabilité et l'interaction avec la cible pour chaque mécanisme spécifique. Des résidus non conventionnels et des modifications post-traductionnelles sont incorporés pour renforcer la résistance à la protéolyse et affiner les caractéristiques de liaison.

### **351/ Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) - Polycystic Ovarian Disease (PCOS)**

Chez les patientes atteintes de SOPK, les ovaires sont légèrement plus gros et portent de minuscules kystes, plus ou moins nombreux. Ces kystes sont bénins et désignent en réalité des follicules ovariens (petits sacs contenant un ovule).

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le SOPK, notamment la sensibilisation à l'insuline grâce aux analogues du GLP-1, l'action anti-inflammatoire et antioxydante grâce à l'humanine et au VIP, la régulation de l'appétit grâce au PYY et à la CCK, la régulation hormonale grâce au GnRH et au CNP, et la réparation tissulaire grâce au BPC-157 et à l'alpha-MSH. Les peptides conçus sont identifiés et utilisés en complément pour réduire les androgènes et améliorer la fertilité.

### **352/ Polycythémie vraie (Polycythemia Vera)**

Ce groupe de cancers du sang se caractérise par un excès de cellules sanguines d'un type particulier, fabriquées par la moelle osseuse.

La polycythémie vraie (PV) est une hémopathie myéloproliférative caractérisée par une surproduction de globules rouges, souvent due à des mutations du gène JAK2. Cette surproduction entraîne un risque accru de thrombose, une splénomégalie et des symptômes tels que fatigue et prurit. Les principaux axes thérapeutiques sont les suivants : régulation de l'homéostasie du fer pour contrôler l'érythrocytose ; modulation de la voie JAK-STAT pour réduire la prolifération ; immunomodulation par la vaccination contre les protéines mutantes ; effets anti-inflammatoires pour soulager les symptômes ; actions antithrombotiques pour prévenir la formation de caillots ; effets antifibrotiques pour freiner la progression de la maladie ; et régulation immunitaire générale. Les peptides suivants sont utilisés : l'hepcidine-25 (données issues de la littérature) et le rusfertide (données issues de la clinique) agissent sur l'homéostasie du fer en mimant l'hepcidine afin de limiter l'apport de fer pour

l'érythropoïèse. Le peptide inhibiteur de JAK2 (données précliniques) cible la voie JAK-STAT en inhibant l'autophosphorylation de JAK2. Les peptides CALR long36 (données cliniques), ARG1 long (données cliniques) et PD-L1 long (données cliniques) favorisent la modulation immunitaire par la vaccination contre les antigènes associés aux tumeurs. Les peptides BPC-157 (données bibliographiques) et Thymosine  $\beta$ -4 (données bibliographiques) offrent des bénéfices anti-inflammatoires et antifibrotiques pour le soulagement des symptômes et le contrôle de la progression tumorale. Le peptide LL-37 (données bibliographiques) contribue à la régulation immunitaire générale. La bivalirudine (données cliniques) exerce des effets antithrombotiques en inhibant la thrombine. Cet ensemble assure une couverture complète des axes thérapeutiques grâce à des mécanismes validés, axés sur le contrôle de l'hématocrite, le ciblage des mutations et la prévention des complications. Les considérations physicochimiques incluent la solubilité et la stabilité, la pharmacodynamique étant centrée sur la liaison aux récepteurs et l'inhibition des voies de signalisation.

### **353/ Syndrome post-polio (Post-polio Syndrome)**

Le syndrome post-poliomyélique (SPP) est un trouble neurologique non infectieux caractérisé par le développement de nouveaux symptômes neuromusculaires, tels qu'une faiblesse musculaire progressive ou une fatigabilité anormale survenant chez les survivants de la forme paralysante aiguë de la poliomyélite

La prise en charge thérapeutique du syndrome post-polio repose sur le soutien simultané de quatre mécanismes clés : (1) la neuroprotection et la régénération axonale pour préserver les unités motrices restantes, (2) la protection contre le stress oxydatif et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) induite par le surmenage chronique dans les neurones et les muscles survivants, (3) la modulation anti-inflammatoire de la microglie chroniquement activée et la réduction de la libération systémique de cytokines, et (4) la régulation métabolique et endocrinienne pour restaurer la signalisation anabolique insuline-IGF-1, préservant ainsi l'intégrité de la jonction neuromusculaire et la capacité de réinnervation musculaire. Les peptides sont donc envisagés comme : des mimétiques neurotrophiques activant la voie TrkB/PI3K-Akt sans excitotoxicité excessive ; des piègeurs de ROS mitochondriales stabilisant le potentiel membranaire ; des peptides modulant la glie et atténuant les cascades IL-6/IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$ . et des sensibilisateurs de la voie IGF-1 qui rééquilibrent l'axe PI3K-mTOR-anabolique tout en évitant le risque de prolifération. Chaque structure est optimisée en longueur (7 à 14 acides aminés) pour une présentation cyclique ou amphipathique afin d'améliorer la stabilité plasmatique tout en préservant la pénétration dans le SNC par transport médié par récepteur ou par interaction membranaire transitoire.

### **354/ Trouble de stress post-traumatique (TSPT) - Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)**

Les TSPT sont des **troubles psychiatriques qui surviennent après un événement traumatisant**.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le TSPT, notamment la réduction de l'anxiété via la signalisation oxytocinergique et vasopressinergique, la résilience au stress via les voies NPY et NPS, l'extinction de la peur grâce à la nociceptine, la modulation anti-inflammatoire par le VIP, la régulation émotionnelle par le NKB, le contrôle des hormones du stress par l'angiotensine II, la gestion de l'éveil et du sommeil grâce à l'orexine B, et l'amélioration du comportement grâce au LCGA-17. Les peptides conçus sont identifiés et complètent les traitements pour leurs mécanismes neuroprotecteurs et anti-compulsifs.

### **355/ Syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) - Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS)**

Le Syndrome de Tachycardie Posturale Orthostatique est une dysautonomie (dysfonctionnement du système nerveux autonome) pour laquelle un changement de la position provoque une augmentation de la fréquence cardiaque accompagné de vertiges selon les cas de figures.

Les peptides agissent principalement sur le STOP en modulant le tonus vasculaire pour améliorer la tolérance orthostatique, en régulant l'équilibre hydrique et le volume sanguin, en réduisant la tachycardie par modulation autonome, en assurant une régulation immunitaire pour contrer les aspects auto-immuns, en favorisant la neuroprotection et la réparation tissulaire, et en atténuant l'inflammation et la fatigue associées. L'ANP, le BNP et le CNP agissent comme facteurs natriurétiques pour gérer le volume sanguin et prédire les réponses thérapeutiques ; le VIP et le CGRP influencent la vasodilatation et la sensibilisation ; le NPY et l'ET-1 favorisent la vasoconstriction et les réponses compensatoires ; la thymosine alpha-1 et la thymosine bêta-4 renforcent la surveillance immunitaire et la santé vasculaire ; le BPC-157 exerce des effets cytoprotecteurs sur le système nerveux autonome. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique, clinique et vétérinaire, et leur origine naturelle, leur stabilité et les possibilités d'administration par voie sous-cutanée, intranasale ou intraveineuse leur confèrent une grande faisabilité. Le dosage doit être adapté à la gestion des symptômes et la surveillance des variations de volume sanguin doit être effectuée.

### **356/ Prééclampsie (Preeclampsia)**

La pré-éclampsie est une complication de la grossesse. Cette maladie associe une hypertension artérielle et la présence de protéines dans les urines. Elle résulte d'un dysfonctionnement du placenta.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la prééclampsie, notamment la vasodilatation et le contrôle de l'hypertension grâce au CGRP et aux peptides natriurétiques, la restauration de l'équilibre angiogénique avec la relaxine et le GLP-1, la réduction de l'inflammation via les inhibiteurs de NF- $\kappa$ B, l'amélioration de la fonction trophoblastique avec l'AEDPPE et l'atténuation du dysfonctionnement endothélial grâce aux peptides dérivés du kéfir. Les peptides conçus sont identifiés et des pistes de réflexion sont proposées concernant leurs mécanismes antioxydants et neuroprotecteurs.

### **357/ Presbytie (Presbyopia)**

Presbytie (perte d'accommodation liée à l'âge due au durcissement du cristallin et de l'appareil ciliaire) qui ne permet plus de voir distinctement de près.

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour la presbytie, notamment la restauration de l'élasticité du cristallin, l'amélioration de la fonction du muscle ciliaire, la neuroprotection, la réduction du stress oxydatif, les effets anti-inflammatoires, le remodelage de la matrice extracellulaire, l'activation des cellules souches et le rajeunissement oculaire global. Les peptides 8 à 10 sont conçus à cet effet.

### **358/ Aphasie primaire progressive (APP) - Primary Progressive Aphasia (PPA)**

APP est une maladie dégénérative du cerveau qui touche principalement le langage.

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'aphasie primaire progressive, notamment la neuroprotection pour ralentir la dégénérescence, l'action anti-inflammatoire pour réduire la

neuroinflammation, l'action antioxydante pour atténuer le stress oxydatif, l'amélioration de la plasticité synaptique pour favoriser le langage, la modulation de l'agrégation de la protéine tau, la promotion de la neurogenèse, l'amélioration du débit sanguin cérébral, l'amélioration des fonctions cognitives et des effets anti-apoptotiques. Les dix premiers peptides sont issus de la pratique clinique et leur efficacité est validée par des études sur les maladies neurodégénératives, applicables à l'APP. Les peptides 11 et 12, conçus spécifiquement pour l'APP, visent à compléter l'action anti-inflammatoire et antioxydante.

### **359/ Fibrose massive progressive (FMP) - Progressive Massive Fibrosis (PMF) -**

C'est une forme grave de pneumoconiose des mineurs de charbon (PMC), caractérisée par des lésions bilatérales asymétriques et un fond de PMC simple et d'emphysème .

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés dans la fibrose massive progressive, notamment des effets antifibrotiques et anti-inflammatoires, l'immunomodulation, la réparation tissulaire, des propriétés antioxydantes et la protection pulmonaire. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour renforcer l'action antioxydante et antifibrotique.

### **360/ Proprioception (Proprioception)**

La proprioception est le sens biologique qui permet la conscience de la position du corps, des mouvements et de l'orientation spatiale grâce aux informations sensorielles provenant des muscles, des tendons et des articulations. Les polypeptides, en tant que cibles, peuvent renforcer la signalisation proprioceptive ou corriger les déficits associés à des pathologies telles que la neuropathie, l'AVC ou les maladies neurodégénératives. Justification mécanistique : Ce dispositif couvre des axes clés, notamment la transduction mécanosensorielle (les polypeptides conçus modulent des canaux comme PIEZO2), la modulation des canaux ioniques (les polypeptides conçus ciblent les canaux voltage-dépendants pour augmenter leur excitabilité), la signalisation des neuropeptides (des peptides comme la substance P et le NPY modulent la rétroaction sensorielle et son amplification), le soutien neurotrophique (des peptides comme la thymosine bêta-4 favorisent la survie et la régénération neuronales), la transmission synaptique (le VIP améliore la libération et l'intégration des synapses) et la neuroprotection (le Semax et le Selank protègent contre la dégénérescence). Des polypeptides conçus sont utilisés pour couvrir des axes sous-exploités, avec une justification scientifique basée sur des interactions peptide-canal connues, la faisabilité via des structures cycliques pour la stabilité, les modes d'action par liaison et modulation allostérique, et des considérations physico-chimiques comme l'hydrophilie pour la biodisponibilité.

### **361/ Cancer de la prostate (Prostate Cancer)**

Dans 90 % des cas, le cancer de la prostate est un adénocarcinome résultant de la transformation maligne progressive de cellules épithéliales qui forment le revêtement de la prostate.

Intervention multifocale ciblant la survie des cellules tumorales, l'indépendance à la voie des androgènes, l'échappement immunitaire, l'activation de l'angiogenèse et la formation de niches métastatiques.

Ensemble de peptides, conçu pour agir sur six axes complémentaires :

1. Blocage de l'activation N-terminale du récepteur des androgènes (RA) via un mimétique d'hélice  $\alpha$  qui s'insère dans la fente AF-1, inhibant la signalisation du RA indépendante du ligand dans les clones résistants à la castration.
2. Présentation d'une boucle de liaison PSMA à haute affinité qui est internalisée et libère une charge cytotoxique après clivage lysosomal, tuant sélectivement les cellules tumorales PSMA<sup>élevé</sup>.
3. Rôle de mimétique BH3 agrafé pour neutraliser les facteurs anti-apoptotiques Bcl-2/Bcl-xL, restaurant la libération de cytochrome c mitochondrial dans les cellules résistantes à l'apoptose.
4. Introduire un motif CendR agrafé qui déclenche la pénétration tumorale via NRP-1 et bloque simultanément la liaison de VEGF121, normalisant ainsi l'angiogenèse aberrante.
5. Engager CD47 avec un leurre soluble dérivé de SIRP $\alpha$ , rétablissant la phagocytose par les macrophages des cellules cancéreuses masquées par CD47.
6. Fournir un fragment antagoniste de CXCR4 qui perturbe le ciblage métastatique vers la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques induit par CXCL12.

### 362/ Protéinurie (Proteinuria)

La protéinurie est la présence de protéines, habituellement de l'albumine, dans l'urine.

Les principales cibles biologiques comprennent les protéines de la membrane basale glomérulaire telles que la laminine et le collagène de type IV, les composants du diaphragme de filtration des podocytes comme la néphrine et la podocine, les cytokines inflammatoires comme l'IL-6 et le TGF- $\beta$ , les enzymes du système rénine-angiotensine comme l'ACE et l'ACE2, les générateurs d'espèces réactives de l'oxygène et les régulateurs de l'apoptose dans les cellules rénales. Les mécanismes impliqués comprennent la rupture de la barrière de filtration glomérulaire entraînant une fuite de protéines, l'activation de la signalisation profibrotique via les voies SMAD, l'inflammation chronique via NF- $\kappa$ B, les dommages oxydatifs altérant la fonction endothéliale et podocytaire, une activité aberrante du SRAA provoquant une hypertension et des lésions glomérulaires, et la mort cellulaire induite par le stress dans les néphrons. Les familles de motifs conceptuels ou types d'échafaudages pertinents comprennent des motifs amphipathiques hélicoïdaux chargés pour la stabilisation membranaire, des structures cycliques liées par des ponts disulfure pour la liaison aux protéines, des échafaudages polyproliniques étendus pour l'interaction avec la matrice extracellulaire (MEC), des chaînes linéaires redox-actives contenant de la sélénocystéine pour des effets antioxydants, des boucles  $\beta$  contraintes pour l'inhibition enzymatique et des motifs irréguliers avec des modifications post-traductionnelles (MPT) pour une solubilité accrue. Les modes d'action hypothétiques impliquent le renforcement de l'intégrité de la barrière pour réduire la perméabilité, la suppression des cascades inflammatoires et fibrotiques pour préserver l'architecture rénale, la modulation du SRAA pour normaliser la pression artérielle et la filtration, la neutralisation des ROS pour protéger les composants cellulaires, le blocage des voies apoptotiques pour maintenir la viabilité des podocytes et la promotion du renouvellement de la MEC pour limiter la cicatrisation. Les considérations physico-chimiques ou pharmacodynamiques attendues incluent l'optimisation de la clairance rénale grâce à une hydrophilie équilibrée, l'incorporation de MPT pour la stabilité sérique, une taille compacte pour la pénétration glomérulaire, une charge positive pour l'interaction avec la membrane basale anionique et une faible immunogénicité pour une efficacité à long terme.

### 363/ Psoriasis (Psoriasis)

Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau, non contagieuse, qui se manifeste par des plaques rouges recouvertes de squames (lamelles de peau se détachant de l'épiderme).

Le psoriasis implique des mécanismes clés tels que l'hyperprolifération des kératinocytes, une réponse immunitaire Th17 excessive, une inflammation chronique, une dysbiose microbienne avec prolifération de *Staphylococcus aureus*, un stress oxydatif et une cicatrisation altérée. Les cibles biologiques comprennent les voies NF-κB et STAT impliquées dans l'inflammation, les déficits en peptides antimicrobiens et les récepteurs de cytokines comme l'IL-17/IL-23. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes par modulation anti-inflammatoire, activité antimicrobienne directe, restauration de la barrière cutanée et immunomodulation. Les 10 peptides ont tous été validés en conditions réelles (essais cliniques, modèles précliniques ou publications scientifiques telles que PubMed et PMC), couvrant l'ensemble de la pathologie sans approche conceptuelle. Leurs modes d'action incluent la perturbation membranaire pour des effets bactéricides, la suppression de la signalisation pro-inflammatoire et la promotion de la réparation épithéliale. Considérations physico-chimiques : les peptides cationiques comme l'omiganane présentent une forte affinité membranaire ; les formes amidées améliorent leur stabilité. Les propriétés pharmacodynamiques soutiennent l'application topique pour des effets cutanés localisés.

### **364/ Arthrite psoriasique (Psoriatic Arthritis)**

L'arthrite psoriasique touche les articulations et les enthèses (une enthèse est l'endroit où les tendons et les ligaments s'attachent à l'os), déclenchant de l'inflammation, de la douleur et éventuellement des lésions articulaires.

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour l'arthrite psoriasique, notamment les effets anti-inflammatoires, l'immunomodulation, la protection articulaire, la prise en charge des symptômes cutanés et le soulagement de la douleur. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature scientifique.

### **365/ Élongation à l'aine (Pulled groin)**

Une élongation à l'aine est une déchirure ou une contracture des muscles adducteurs de la face interne de la cuisse, généralement due à des mouvements latéraux brusques ou à un étirement excessif. Elle provoque une douleur aiguë, un gonflement, des ecchymoses, une faiblesse musculaire et une limitation de la mobilité de la hanche. Le traitement repose sur le protocole RICE (repos, glace, compression, élévation) et la rééducation, avec l'ajout de peptides pour accélérer la récupération. Mécanisme d'action : les peptides agissent sur l'inflammation par l'inhibition des cytokines, la douleur par la modulation des neuropeptides, la régénération musculaire par la stimulation des facteurs de croissance et des cellules satellites, l'angiogenèse pour une meilleure distribution des nutriments, le remodelage du collagène et de la matrice extracellulaire pour renforcer les tissus, la migration cellulaire pour la réparation et la fibrose pour limiter la formation de tissu cicatriciel. Les peptides couramment utilisés et issus de sources validées sont privilégiés, complétés par des peptides de synthèse (signalés) pour une action antifibrotique et régénératrice complète.

### **366/ Lésion des ischio-jambiers (Pulled Hamstring)**

Une lésion des ischio-jambiers est une élongation ou une déchirure des muscles postérieurs de la cuisse, souvent causée par des mouvements brusques. Elle entraîne douleur, inflammation, gonflement, diminution de la force et limitation de la mobilité. La guérison repose sur le repos, la kinésithérapie et des interventions visant à accélérer la réparation. Mécanisme d'action : Les peptides ciblent des aspects clés, notamment la réduction de l'inflammation par mimétisme des protéines anti-inflammatoires, la modulation de la douleur par inhibition des réflexes nerveux, la régénération

tissulaire par activation des cellules satellites et des facteurs de croissance, l'accélération de la cicatrisation grâce à des effets antimicrobiens, la synthèse de collagène pour l'intégrité structurelle, la migration cellulaire pour la réparation et la réduction des cicatrices. Les peptides déjà utilisés sont privilégiés sur la base d'études validées, et des peptides de synthèse (signalés) viennent compléter l'ensemble pour une action antifibrotique complète et une régénération accrue.

### **367/ Hypertension pulmonaire (Pulmonary Hypertension)**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) se manifeste par un essoufflement progressif à l'effort puis au repos, des malaises voire des syncopes et un risque vital. Elle est provoquée par une élévation anormale de la pression sanguine dans les artères qui vont de la partie droite du cœur aux poumons.

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'hypertension pulmonaire, notamment la vasodilatation pour réduire la résistance vasculaire, l'antiprolifération pour prévenir le remodelage, des actions anti-inflammatoires pour atténuer l'inflammation, des effets antioxydants pour réduire le stress oxydatif, l'amélioration de la fonction endothéliale via la modulation du NO, des propriétés antifibrotiques et l'amélioration de la fonction ventriculaire droite. Les dix premiers peptides sont issus de la pratique clinique et leur efficacité est validée par des études sur l'hypertension pulmonaire et des études vasculaires connexes. Les peptides 11 et 12, conçus spécifiquement pour compléter l'action anti-inflammatoire et antioxydante, sont quant à eux identifiés comme tels.

### **368/ Nodules pulmonaires (Pulmonary nodules)**

Les nodules pulmonaires sont principalement causés par du tissu cicatriciel, d'anciennes infections, une inflammation ou l'inhalation de substances nocives comme le tabac, l'amiante ou le radon. Les peptides proposés ciblent les nodules pulmonaires en agissant sur leurs causes sous-jacentes, telles que l'infection, l'inflammation, la fibrose et une éventuelle malignité. Ils comprennent des agents antimicrobiens pour combattre les étiologies infectieuses, des peptides anti-inflammatoires et immunomodulateurs pour réduire l'inflammation associée aux nodules, des peptides antifibrotiques pour prévenir ou inverser la cicatrisation, et des peptides antiprolifératifs pour inhiber la croissance cancéreuse.

### **369/ Éruption cutanée – Démangeaisons (Rash- Itching)**

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour l'éruption cutanée et les démangeaisons, notamment une action antimicrobienne contre les pathogènes cutanés, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation, des mécanismes immunomodulateurs pour équilibrer la réponse immunitaire, des effets antiprurigineux pour soulager les démangeaisons, la réparation de la barrière cutanée pour la renforcer et des propriétés antioxydantes pour réduire le stress oxydatif. Ces axes agissent sur l'éruption cutanée, les démangeaisons et l'inflammation sous-jacente. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour des affections cutanées comme la dermatite atopique ; les deux derniers sont des peptides de synthèse conçus pour compléter l'action prolongée et la modulation des canaux ioniques afin de soulager les démangeaisons. Ces peptides de synthèse sont clairement identifiés.

### **370/ Maladie de Raynaud (Raynaud's disease )**

La maladie de Raynaud est une affection caractérisée par des épisodes de vasospasme des petites artères des extrémités, généralement déclenchés par le froid ou le stress. Ces épisodes entraînent des changements de couleur, des douleurs et un engourdissement des doigts et des orteils en raison d'une diminution du flux sanguin. Justification mécanistique : Les polypeptides proposés ciblent différents axes thérapeutiques, notamment la modulation neuronale pour restaurer les neuropeptides vasodilatateurs, la fonction endothéliale pour stimuler la production de NO, l'inhibition de la vasoconstriction pour bloquer l'ET-1 et les récepteurs alpha, l'angiogenèse pour améliorer le remodelage vasculaire, la stabilisation intravasculaire pour réduire l'agrégation plaquettaire, la réduction du stress oxydatif pour atténuer les dommages causés par les ROS, la régulation hormonale pour équilibrer les effets des œstrogènes, l'équilibre du système nerveux autonome pour normaliser l'activité sympathique et la perfusion microvasculaire pour favoriser le flux sanguin. Les polypeptides conçus sont spécifiquement ciblés sur les axes de l'angiogenèse et du stress oxydatif afin d'assurer une couverture complète.

### **371/ Redox molécules de signalisation (augmentation) - Redox Signaling Molecules (Increase)**

Redox favorise la communication au niveau cellulaire, améliore la fonction immunitaire, nettoie les métaux lourds, protège des dommages des radicaux libres, booste l'efficacité des antioxydants du corps et offre un soutien aux sportifs.

L'augmentation des molécules de signalisation redox consiste à stimuler de manière ciblée des espèces réactives telles que les ROS (par exemple,  $H_2O_2$ , superoxyde), les RNS (par exemple, NO) et des métabolites comme l'itaconate. Ces molécules agissent comme messagers dans des processus cellulaires tels que l'inflammation, le métabolisme, la réponse au stress et l'immunité. Un déficit de signalisation redox peut contribuer au vieillissement, à une cicatrisation altérée ou à un affaiblissement du système immunitaire, tandis qu'une augmentation contrôlée peut favoriser les réponses adaptatives. Les axes thérapeutiques comprennent l'activation de la voie NF- $\kappa$ B pour la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) inflammatoires, la modulation mitochondriale pour la génération de ROS, l'activation de la NOS pour le NO, l'homéostasie du fer pour les ROS dérivées de la réaction de Fenton, FOXO-SIRT1 pour la défense contre le stress oxydatif, HIF pour la signalisation hypoxique, Keap1-Nrf2 pour la réponse antioxydante médiée par les ROS, l'autophagie impliquant les ROS, la production d'itaconate pour l'immunomodulation, l'IFN de type I pour la neutralisation des ROS antivirales, le stress du réticulum endoplasmique pour la réponse au dépliement protéique et l'activation de la NOX pour le superoxyde. Les polypeptides proposés couvrent ces axes, en privilégiant les exemples concrets lorsqu'ils sont disponibles. Les polypeptides conçus (identifiés comme tels) sont des constructions conceptuelles basées sur des mécanismes connus, intégrant des résidus non standard pour une stabilité et une spécificité accrues, avec une justification scientifique de leur faisabilité pour l'augmentation de la signalisation redox, sans détails de synthèse exploitables.

### **372/ Libération des traumatismes inscrits dans l'ADN (Release Trauma From DNA)**

L'expression « libération des traumatismes inscrits dans l'ADN » désigne la correction des modifications épigénétiques induites par un traumatisme dans l'ADN, telles que les altérations des profils de méthylation et des modifications des histones qui perpétuent les réponses au stress dans des pathologies comme le syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Ces modifications peuvent affecter l'expression des gènes liés à la peur, à la mémoire et au stress sans altérer la séquence d'ADN elle-même.

Mécanismes d'action : Les axes thérapeutiques comprennent la modulation de la méthylation de l'ADN dans les gènes de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA), l'amélioration de l'acétylation des histones pour l'extinction de la peur, la régulation des ARN non codants, la stimulation du BDNF, la modification de la méthylation du transporteur de la sérotonine, l'inhibition de l'inflammation induite par NF- $\kappa$ B, le ciblage de la sensibilité aux glucocorticoïdes, la promotion de l'extinction des souvenirs traumatiques, la prévention de la transmission intergénérationnelle et la modulation des gènes neuro-immunitaires. Des polypeptides existants, comme les neuropeptides et les neurotrophines, agissent naturellement sur ces axes en favorisant la résilience et la neuroplasticité, tandis que des polypeptides de synthèse complètent l'action sur les ARN non codants et les axes intergénérationnels, garantissant ainsi une correction épigénétique complète.

### **373/ Syndrome des jambes sans repos (SJSR) - Restless Leg Syndrome (RLS)**

Le syndrome des jambes sans repos est un trouble sensorimoteur caractérisé par un besoin irrésistible de bouger les jambes, généralement exacerbé au repos et le soir/la nuit. Les principaux axes physiopathologiques comprennent :

- Un dysfonctionnement dopaminergique (en particulier au niveau de la voie diencéphalo-spinale A11 et des circuits striataux), avec des signes de dérégulation du transporteur de dopamine présynaptique et de modifications de la sensibilité des récepteurs D2/D3 postsynaptiques.
- Une dyshoméostasie du fer dans la substance noire et le mésencéphale ventral, entraînant une altération de l'activité de la tyrosine hydroxylase et une réduction de la synthèse de dopamine.
- Une hyperexcitabilité spinale, impliquant une altération de l'inhibition GABAergique, une potentialisation glutamatergique et une désinhibition des afférences sensorielles (par exemple, les fibres A $\delta$ /C).
- Déficit bioénergétique mitochondrial dans les neurones dopaminergiques, contribuant au stress oxydatif et à la dysrégulation du calcium.
- Modulation circadienne et liée à l'hypoxie, avec une aggravation en soirée impliquant les facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF), l'accumulation d'adénosine et une altération de la clairance glymphatique.

Cet ensemble peptidique est conçu pour :

1. Renforcer le tonus dopaminergique via la potentialisation allostérique des récepteurs D2/D3 et la stabilisation du DAT.
2. Chélater/redistribuer les réserves de fer labile grâce à des motifs à haute affinité optimisés pour l'interaction avec la ferritine neuronale.
3. Moduler l'activité des sous-unités  $\alpha 2/\alpha 3$  du récepteur GABA-A spinal afin de restaurer le tonus inhibiteur.
4. Améliorer le potentiel membranaire mitochondrial et l'efficacité du complexe I grâce à des motifs amphipathiques cationiques.
5. Tamponner la signalisation de l'adénosine extracellulaire et de HIF-1 $\alpha$  via des motifs mimétiques d'ectonucléotidase ou compatibles avec l'activité de la prolyl hydroxylase de HIF.
6. Stabiliser l'ouverture des canaux TRP (par exemple, TRPV1, TRPA1) dans les neurones sensoriels afin de réduire les décharges aberrantes.

Les classes d'échafaudages comprennent :

- Les « hélices agrafées » (résidus C $\alpha$ , $\alpha$ -disubstitués + analogue d'agrafe hydrocarbonée via des paires Cha/Bip) pour la perméabilité membranaire et la mimétisme de l'interface du récepteur.
- Les « boucles à coudes contraints » (coudes  $\beta$  de type I'/II' avec D-Pro-Gly/D-Ala-Aib) pour la modulation sélective des canaux ioniques.
- Hélices amphipathiques cationiques avec espaceurs {Gaba} pour un ciblage mitochondrial.
- Triades de coordination du fer (analogues H/Y/E avec modulation (ox)/(pH)) pour un transport du fer redox-silencieux.

- Motifs zwitterioniques mimétiques du GABA (Dab/Dap avec double séparation de charges) pour une sélectivité du récepteur.

Tous les peptides sont modifiés en position terminale pour une meilleure pénétration dans le SNC (acétylation ou PEG5 en N-terminal ; amidation en C-terminal), une protéolyse minimisée (résidus D, squelettes non canoniques) et une élimination modulée par le rythme circadien (PEG5 pour une demi-vie prolongée en phase nocturne).

### **374/ Décollement de la rétine (Retinal detachment)**

Le décollement de rétine se produit lorsque le vitré de l'œil se rétracte, en tirant la rétine vers l'intérieur de la cavité postérieure.

Les peptides ciblent des mécanismes clés du décollement de la rétine, tels que la neuroprotection contre l'apoptose, la promotion de la survie des photorécepteurs, l'inhibition de la vitréorétinopathie proliférative, l'induction du décollement postérieur du vitré, la réparation et la régénération tissulaires, la réduction de l'inflammation, les effets antioxydants et l'amélioration de l'intégrité vasculaire.

### **375/ Rétinite pigmentaire (RP) - Retinitis Pigmentosa (RP)**

La rétinite pigmentaire est une dégénérescence lente bilatérale de la rétine et de l'épithélium pigmenté causée par des mutations génétiques variées. Les symptômes comprennent une cécité nocturne et une perte de la vision périphérique.

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour la rétinite pigmentaire, notamment la neuroprotection des photorécepteurs, la réduction du stress oxydatif, les effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques, ainsi que la promotion de la survie et de la régénération des cellules rétinienne. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature scientifique.

### **376/ Arthrite rhumatoïde (Rheumatoid Arthritis)**

L'arthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune chronique qui affecte principalement les articulations, provoquant inflammation, douleur, gonflement et destruction articulaire potentielle. Elle résulte d'une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques, induisant des réponses immunitaires anormales contre les tissus de l'organisme. Les principaux aspects physiopathologiques comprennent une hyperactivité des cytokines inflammatoires, un dérèglement des cellules immunitaires, la formation d'auto-anticorps, des voies de signalisation aberrantes, des altérations épigénétiques, des modifications métaboliques, des perturbations de l'axe intestin-articulation, des interactions neuro-immunes, la dégradation osseuse et cartilagineuse, le recrutement cellulaire médié par les chimiokines et la dérégulation des facteurs de transcription.

Justification mécanistique : Les polypeptides sélectionnés ciblent ces différents axes afin d'offrir une couverture thérapeutique complète. Ces polypeptides, utilisés en pratique clinique, visent principalement à induire une tolérance immunitaire, à moduler les réponses des lymphocytes T et à freiner l'activation des voies pro-inflammatoires telles que Th1/Th17. Les polypeptides conçus (étiquetés D1-cycliques et D2-linéaires) complètent la couverture des axes sous-représentés comme l'intégrité intestinale et articulaire et la régulation épigénétique, conceptualisés sur la base de la compréhension actuelle des mécanismes de la PR, avec une faisabilité soutenue par des propriétés physico-chimiques favorisant la stabilité et la biodisponibilité.

### **377/ Rosacée (Rosacea)**

La rosacée est une maladie cutanée chronique caractérisée par une atteinte des petits vaisseaux sanguins du visage. Cette maladie de la peau touche essentiellement la partie centrale du visage (front, nez, joues, menton).

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la rosacée : action anti-inflammatoire pour réduire les rougeurs et les bouffées de chaleur, action antimicrobienne pour lutter contre les acariens *Demodex* et les bactéries, réparation de la barrière cutanée pour améliorer l'hydratation et l'intégrité de la peau, et régulation du sébum pour diminuer l'excès de sébum. Les peptides conçus sont identifiés et proposent des compléments pour les mécanismes antioxydants et antifibrotiques afin de protéger contre les dommages oxydatifs et de prévenir les cicatrices.

### **378/ Virus de la roséole (HHV-7) - Roseola virus (HHV7)**

Le virus de la roséole, également connu sous le nom d'herpèsvirus humain 7 (HHV-7), est un bêtaherpèsvirus responsable de la roséole infantile, une infection bénigne de l'enfance caractérisée par une forte fièvre soudaine suivie d'une éruption maculopapuleuse. Il établit une latence à vie dans les lymphocytes T CD4+ et peut se réactiver chez les personnes immunodéprimées, entraînant des complications telles que l'encéphalite, la pneumonie ou des associations avec le pityriasis rosé et des troubles neurologiques. Les mécanismes physiopathologiques comprennent l'entrée du virus via les lymphocytes T CD4 et d'autres récepteurs, la réplication de l'ADN, l'échappement immunitaire par le biais du réacheminement de l'ULBP1 médié par U21 et de l'inhibition des cellules NK, l'établissement de la latence et la réactivation, l'intégrité de l'enveloppe virale pour la dissémination, et la modulation immunitaire de l'hôte, notamment par les voies d'apoptose. Justification mécanistique : Les polypeptides ciblent ces axes en utilisant des peptides antimicrobiens validés contre des herpèsvirus apparentés (par exemple, HSV, HHV-6) pour l'inhibition de l'entrée, la perturbation membranaire et la suppression de la réplication via la lyse de l'enveloppe induite par la charge cationique, le blocage des récepteurs et des effets antiviraux directs. Les polypeptides de synthèse (identifiés comme tels) ciblent des axes sous-étudiés comme la prévention de la latence (via des motifs perturbant le maintien du génome viral) et la lutte contre l'échappement immunitaire (en mimant ULBP1 pour restaurer l'activité des cellules NK). La faisabilité repose sur des tests antiviraux *in vitro* pour les entrées virales réelles et sur la modélisation structurale des polypeptides de synthèse, en tenant compte de facteurs physico-chimiques tels que l'amphipathicité pour l'interaction membranaire, une charge positive nette pour la pénétration cellulaire et une longueur réduite pour la stabilité.

### **379/ Rupture de la coiffe des rotateurs (Rotator Cuff Tear)**

Les symptômes les plus fréquents d'une rupture de la coiffe des rotateurs sont les suivants : douleur au repos et la nuit, surtout en position couchée sur l'épaule touchée ; douleur lors de l'élévation et de l'abaissement du bras ou lors de certains mouvements ; faiblesse lors du soulèvement d'un objet lourd ou de la rotation du bras concerné.

La rupture de la coiffe des rotateurs est une lésion musculo-squelettique fréquente caractérisée par la rupture partielle ou complète d'un ou plusieurs tendons de la coiffe, entraînant des douleurs à l'épaule, une faiblesse musculaire et une altération de sa fonction. Mécanisme d'action : Les peptides peuvent favoriser la cicatrisation en modulant l'inflammation, en stimulant le remodelage de la

matrice extracellulaire, en activant les fibroblastes et les cellules souches, en induisant l'angiogenèse et en améliorant les propriétés biomécaniques à l'interface tendon-os. Les peptides déjà utilisés sont privilégiés en fonction des résultats d'études, tandis que les peptides de synthèse (indiqués ci-dessous) sont des constructions conceptuelles visant à couvrir un large éventail d'axes thérapeutiques, tels que l'antifibrose et l'immunomodulation.

### **380/ Douleur sacro-iliaque (Sacroiliac pain)**

La douleur d'origine sacro-iliaque peut se présenter de manière hétérogène (lombalgie, sciatalgie, cruralgie, boiterie...), son diagnostic est donc souvent difficile.

Sa forme la plus courante est celle d'une douleur de la fesse irradiant dans la cuisse (sciatique partielle) lors de la mise en contrainte de l'articulation sacro-iliaque (marche ou position assise par exemple).

Les axes thérapeutiques de la douleur sacro-iliaque comprennent la réduction de l'inflammation, la régénération tissulaire et la réparation articulaire, la modulation de la douleur et le soutien du système immunitaire. Les peptides proposés ciblent ces axes en favorisant la cicatrisation, en modulant les voies opioïdes et neuropeptidiques pour l'analgésie, en inhibant les cytokines pro-inflammatoires, en stimulant la synthèse de collagène et en améliorant la migration cellulaire et les réponses immunitaires.

### **381/ Sarcopénie (Sarcopenia)**

La sarcopénie est définie par une perte progressive et généralisée de la masse, de la force et de la qualité de l'ensemble de la musculature liée à l'âge.

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés dans la sarcopénie, notamment la régénération musculaire, les effets anti-inflammatoires, la fonction mitochondriale, la stimulation anabolique, l'inhibition de la myostatine, les propriétés antioxydantes, l'immunomodulation et la réparation tissulaire. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour optimiser l'action antioxydante et favoriser la croissance musculaire.

### **382/ Élimination des cicatrices (Scar Tissue Removal)**

L'élimination des cicatrices vise à traiter l'accumulation pathologique de tissu fibreux suite à une blessure, pouvant entraîner une altération fonctionnelle, des douleurs et des problèmes esthétiques. Cette affection résulte d'une cicatrisation anormale impliquant une activité excessive des fibroblastes, un dépôt de collagène et une inflammation. Justification mécanistique : Les polypeptides couvrent différents axes thérapeutiques, notamment l'inhibition de la voie TGF- $\beta$  pour réduire la fibrose, le remodelage de la matrice extracellulaire pour favoriser sa dégradation, la réduction de l'inflammation par la modulation des cytokines, le contrôle de la transition des fibroblastes, la modulation des contraintes mécaniques, la promotion de la régénération par le recrutement de cellules souches, la régulation de l'angiogenèse et le changement de phénotype des macrophages. Les polypeptides conçus (indiqués comme tels) sont des constructions conceptuelles visant à assurer une couverture complète des axes thérapeutiques là où les polypeptides disponibles dans la pratique sont insuffisants. L'accent est mis sur la faisabilité, avec des motifs validés et des propriétés physico-chimiques telles que la solubilité et la stabilité.

### **383/ Schizophrénie (Schizophrenia)**

La schizophrénie fait partie des psychoses, entraîne un handicap considérable et peut avoir des répercussions sur tous les domaines de la vie, y compris les sphères personnelle, familiale, sociale, éducative et professionnelle.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la schizophrénie, notamment l'amélioration cognitive via les agonistes des récepteurs GLP-1, la neuroprotection avec le davunétide, les effets antipsychotiques via la modulation de la neurotensine, l'implication de la voie des opioïdes avec la bêta-endorphine, la régulation de l'humeur avec le neuropeptide Y, les actions anti-inflammatoires avec le VIP, l'inhibition de la neurotransmission avec la somatostatine et la signalisation de la mélanocortine avec l'alpha-MSH. Les peptides conçus sont identifiés et complémentaires pour la promotion de la neurogenèse et les mécanismes antioxydants.

### **384/ Sciatique (Sciatica)**

La sciatique est une affection douloureuse du nerf sciatique en générale due à une hernie discale, provoquant inflammation, douleur et risque de lésions nerveuses. Ses principaux mécanismes d'action comprennent l'inflammation, la transmission de la douleur neuropathique, la régénération nerveuse et la réparation tissulaire. Les peptides proposés agissent sur ces mécanismes grâce à une action anti-inflammatoire (réelle), un soutien neurotrophique (réel), des effets analgésiques (réels), un remodelage de la matrice extracellulaire (réel) et une stimulation de la régénération nerveuse (réelle). Il s'agit de peptides validés en conditions réelles, issus d'études cliniques, précliniques ou de la littérature scientifique. Leur action combinée couvre les axes anti-inflammatoire, neuroprotecteur, analgésique et régénérateur, contribuant ainsi à soulager la douleur, à réduire l'inflammation et à favoriser la cicatrisation nerveuse.

### **385/ Scoliose (Scoliosis)**

La scoliose est une déformation permanente de la colonne vertébrale (ou rachis) dans les trois plans de l'espace (de face, de profil et en transversal). Cette déviation du rachis est liée à une rotation des vertèbres les unes par rapport aux autres.

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés dans la scoliose, notamment les effets anti-inflammatoires, la réparation tissulaire, le remodelage osseux, la modulation de la douleur, l'immunomodulation, le renforcement musculaire et les propriétés antioxydantes. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour optimiser le remodelage osseux et l'action anti-inflammatoire.

### **386/ Trouble affectif saisonnier (TAS) - Seasonal Affective Disorder (SAD)**

Les principales cibles biologiques comprennent les transporteurs et récepteurs de la sérotonine (5-HT), les récepteurs de la mélatonine, les protéines de l'horloge circadienne comme PER et CRY, les cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ , les facteurs neurotrophiques comme le BDNF, les composants mitochondriaux impliqués dans la production d'énergie et les régulateurs de l'apoptose, notamment Bcl-2 et les caspases. Les mécanismes impliqués comprennent la dérégulation de la signalisation monoaminergique, à l'origine de troubles de l'humeur, la perturbation des rythmes circadiens due à une exposition réduite à la lumière, une inflammation chronique de bas grade via NF- $\kappa$ B, un stress oxydatif altérant la fonction neuronale, une diminution du soutien neurotrophique

provoquant des déficits de plasticité synaptique et un dysfonctionnement mitochondrial contribuant à la fatigue et à l'anhédonie. Les familles de motifs conceptuels ou types d'échafaudages pertinents comprennent les motifs hélicoïdaux amphipathiques pour la modulation des récepteurs, les structures cyclisées par ponts disulfure pour une mimétique neurotrophique stable, les échafaudages polyproliniques étendus pour la perturbation des interactions protéine-protéine, les chaînes linéaires sensibles à l'oxydoréduction avec des résidus oxydés pour une activité antioxydante, les motifs de boucle chargés pour l'influence sur les canaux ioniques et les cycles contenant de la sélénocystéine pour une neuroprotection accrue. Les modes d'action hypothétiques impliquent l'amélioration de la signalisation de la sérotonine pour élever l'humeur, le réalignement des voies circadiennes pour améliorer les cycles veille-sommeil, la suppression des réponses inflammatoires pour réduire la neuroinflammation, la neutralisation des ROS pour protéger les tissus neuronaux, la promotion de la signalisation neurotrophique pour la résilience synaptique et la stabilisation des mitochondries pour stimuler le métabolisme énergétique. Les considérations physicochimiques ou pharmacodynamiques attendues comprennent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique grâce à une lipophilie optimisée, l'incorporation de PTM pour la stabilité métabolique, une taille compacte pour l'administration systémique, une charge équilibrée pour faciliter l'absorption neuronale et une faible immunogénicité pour une utilisation saisonnière répétée.

### **387/ Kystes sébacés (Sebaceous Cysts)**

Les canaux excréteurs de sébum sont obstrués, le sébum n'arrive donc plus à atteindre la surface de la peau et n'est plus en capacité de remplir son rôle de protecteur cutané.

Les kystes sébacés sont des tuméfactions bénignes à croissance lente situées sous la peau. Ils sont causés par l'obstruction des glandes sébacées, entraînant une accumulation de sébum. Ils peuvent s'enflammer, s'infecter ou nécessiter une ablation chirurgicale.

Principe d'action : Les peptides peuvent agir sur plusieurs axes, notamment par une action antimicrobienne pour prévenir ou traiter les infections, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'œdème et la douleur, une accélération de la cicatrisation après excision et une modulation de la production de sébum pour agir sur l'activité glandulaire sous-jacente. Les 10 premiers peptides sont des exemples concrets ; les peptides 11 et 12 sont des peptides de synthèse.

### **388/ Dermatite séborrhéique (Seborrheic Dermatitis)**

Maladie cutanée chronique, la dermatite séborrhéique de l'adulte correspond à l'apparition de plaques rouges, recouvertes de pellicules blanches ou jaunâtres sur les zones de peau grasse ( cuir chevelu, visage), survenant préférentiellement sur une peau séborrhéique. Ces lésions évoluent par poussées.

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour la dermatite séborrhéique, notamment une action antimicrobienne contre la levure *Malassezia*, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation cutanée, des mécanismes immunomodulateurs pour équilibrer la réponse immunitaire, la réparation de la barrière cutanée pour la renforcer et des propriétés antioxydantes pour réduire le stress oxydatif. Ces axes agissent sur les plaques squameuses, les rougeurs, les pellicules et la prolifération fongique sous-jacente. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour leurs propriétés antimicrobiennes et leur efficacité sur les affections cutanées ; les deux derniers sont des peptides de synthèse conçus pour compléter l'action sur la régulation du sébum et améliorer la stabilité pour une action prolongée. Ces peptides de synthèse sont clairement identifiés.

### **389/ Ataxie sénile (Senile Ataxia)**

L'ataxie sénile, un déclin de la coordination et de l'équilibre lié à l'âge et dû à la dégénérescence cérébelleuse, implique des mécanismes tels que la perte neuronale, le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, l'inflammation, l'altération de la plasticité synaptique et la réduction du soutien neurotrophique. Parmi les cibles biologiques figurent des protéines mitochondriales comme DJ-1, des enzymes oxydatives, des récepteurs de neuropeptides et des facteurs de maintien des télomères. Les peptides proposés agissent sur ces mécanismes par neuroprotection, effets antioxydants, stabilisation mitochondriale et promotion de la survie et de la réparation neuronales. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (à partir d'études précliniques ou de publications scientifiques telles que PubMed et PMC), couvrant l'ensemble de la pathologie sans approche conceptuelle. Leurs modes d'action incluent la réduction de la mort cellulaire dans des modèles de toxicité, l'atténuation des symptômes de l'ataxie et l'amélioration de la résilience cellulaire. Sur le plan physico-chimique : la plupart des peptides sont linéaires et leur longueur favorise la pénétration ; les formes amidées, comme la mélittine, améliorent leur stabilité. Les données pharmacodynamiques suggèrent une administration intranasale ou systémique pour cibler le SNC.

### **390/ Sepsis (Sepsis)**

Le sepsis est défini comme un état aigu de dysrégulation de la réponse de l'organisme à une infection bactérienne, virale, fongique ou parasitaire.

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés dans le sepsis, notamment l'activité antimicrobienne, les effets anti-inflammatoires, l'immunomodulation, la réparation tissulaire, la protection endothéliale et les propriétés antioxydantes. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour renforcer l'activité antioxydante et antimicrobienne.

### **391/ Zona (Shingles)**

Le zona est une infection virale causée par la réactivation du virus varicelle-zona, provoquant une éruption cutanée douloureuse, souvent accompagnée de névralgies post-zostériennes. Justification mécanistique : Ces peptides ciblent des mécanismes clés tels que l'activité antivirale (inhibition de la réplication du VZV), l'activité anti-inflammatoire (réduction de l'éruption et de l'œdème), l'activité analgésique (prise en charge de la douleur neuropathique), l'activité immunomodulatrice (amélioration de l'élimination immunitaire) et la neuroprotection (prévention des lésions nerveuses). Les dix premiers sont des peptides validés en pratique clinique pour le zona et les affections apparentées ; les deux derniers sont conçus pour favoriser la cicatrisation et la neuroprotection grâce à des structures inédites intégrant des résidus non conventionnels.

### **392/ Anémie falciforme (Sickle Cell Anemia)**

L'anémie falciforme, aussi appelée drépanocytose, est une maladie du sang ou maladie de l'hémoglobine qui cause la déformation des globules rouges. Les globules rouges déformés empêchent le transport efficace de l'oxygène aux organes du corps.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour l'anémie falciforme : ils agissent contre la falciformation pour prévenir la polymérisation de l'hémoglobine, réduisent le stress oxydatif grâce à

leur action antioxydante, soulagent les crises grâce à leur gestion de la douleur, réparent les tissus pour traiter les complications et contrôlent l'inflammation pour gérer les événements vaso-occlusifs. Les peptides conçus sont identifiés et proposent des pistes de recherche pour des mécanismes régénérateurs et neuroprotecteurs supplémentaires.

### 393/ Sinusite (Sinusitis)

Congestion nasale avec un écoulement clair ou purulent des deux narines ; une douleur et une sensation de pesanteur située sous les deux yeux, derrière les pommettes...

La sinusite se caractérise par une inflammation, une infection et une accumulation de mucus dans les sinus paranasaux. Les principaux axes thérapeutiques comprennent une action antimicrobienne pour éliminer les agents pathogènes, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation, une immunomodulation pour renforcer les défenses immunitaires, la réparation tissulaire pour restaurer l'intégrité de la muqueuse, la décongestion pour améliorer le drainage et l'analgésie pour soulager la douleur. Les peptides proposés s'inspirent principalement d'exemples validés en situation réelle, couvrant ainsi ces différents axes sans nécessiter de peptides de synthèse.

### 394/ Syndrome de Sjögren (Sjogren's Syndrome)

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines, entraînant une sécheresse buccale (xérostomie) et oculaire (xérophtalmie), ainsi que des manifestations systémiques telles que fatigue, douleurs articulaires, vascularite et hyperactivité des lymphocytes B. Les mécanismes clés comprennent une dysrégulation immunitaire (par exemple, une élévation des taux de BAFF et d'interféron), une inflammation via les cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6), un stress oxydatif, l'apoptose glandulaire et une altération de la réparation muqueuse. Les cibles biologiques incluent les récepteurs BAFF, les voies de signalisation des mélanocortines, les hormones thymiques pour la modulation des lymphocytes T et les facteurs de croissance pour la régénération tissulaire. Les peptides proposés agissent sur ces mécanismes par immunomodulation afin de réduire la production d'auto-anticorps, par des actions anti-inflammatoires, par une protection antioxydante et par la promotion de la restauration de la fonction glandulaire. Les 10 peptides ont tous été validés en conditions réelles (essais cliniques, modèles précliniques ou publications scientifiques telles que les articles de PMC et PubMed), garantissant une couverture exhaustive. Leur mode d'action comprend la suppression des cytokines pro-inflammatoires, l'amélioration de l'équilibre des lymphocytes T et le maintien de l'intégrité épithéliale. Sur le plan physico-chimique : la plupart sont linéaires et présentent une amidation pour une meilleure stabilité ; les molécules courtes comme le KPV sont rapidement absorbées ; sur le plan pharmacodynamique, l'administration sous-cutanée, orale ou topique oculaire/orale est privilégiée pour un ciblage précis.

### 395/ Cancer de la peau (mélanome et non-mélanome) - Skin Cancer (Melanoma & Non-Melanoma)

Il existe deux types de cancers de la peau : **les carcinomes** cutanés et **les mélanomes**. Les carcinomes représentent 90% des cancers de la peau et ne se propagent que rarement. Le second type, les mélanomes, sont des tumeurs malignes du système pigmentaire qui se développent à partir des mélanocytes (cellules qui fabriquent la mélanine responsable de la pigmentation de la peau humaine). L'ensemble de peptides doit simultanément : (i) bloquer la signalisation pro-tumorale MAPK/PI3K en interceptant les interfaces oncogéniques RTK et Ras-effecteur ; (ii) réactiver la surveillance des lymphocytes T CD8+ dormants via la perturbation de PD-1/PD-L1 et la co-stimulation des cellules

dendritiques ; (iii) inhiber l'activité de l'inflammasome NF- $\kappa$ B/NLRP3 induite par une exposition chronique aux UV ; (iv) piéger les ROS et chélater les métaux redox-actifs pour protéger l'ADN des kératinocytes ; (v) inhiber l'invasion dermique induite par MMP-2/9 et l'angiogenèse médiée par VEGF ; et (vi) stabiliser les protéines de la famille p53 pour restaurer l'apoptose dans les cellules endommagées par les UV. Échafaudages choisis : (a) épingles à cheveux {beta} qui s'insèrent dans les interfaces plates des kinases, (b) hélices stabilisées par la protéine D qui se lie au sillon Bcl-2/PD-L1, (c) boucles riches en Sec chélatant les métaux, (d) consensus de ciblage MMP avec substitutions Nle, (e) tours glycosylés et résistants aux protéases pour la persistance extracellulaire et (f) segments cationiques pénétrant dans le noyau pour l'ancrage de la réponse aux dommages à l'ADN.

### **396/Stimulation de la production de collagène cutané (Skin Collagen Building)**

**C'est un constituant naturel du derme.** Il est responsable, avec l'élastine, de l'élasticité, de la souplesse, de la résistance et de la tonicité de la peau. Sans cette protéine, l'épiderme est plus vulnérable et enclin à laisser apparaître des rides et des ridules.

Les peptides ciblent des mécanismes clés de la production de collagène cutané, tels que la stimulation de la synthèse de collagène, l'amélioration de la prolifération des fibroblastes, l'inhibition de la dégradation du collagène, la promotion du remodelage de la matrice extracellulaire, la protection antioxydante, l'amélioration de l'élasticité et de l'hydratation de la peau, la facilitation de la cicatrisation et la réduction de l'inflammation associée au vieillissement cutané.

### **397/ Comédons cutanés (Skin comedones)**

Un comédon est une imperfection de la peau causée par un mauvais écoulement du sébum et communément appelé « point noir » lorsqu'il est marqué par de la pollution salissante. Ce sébum est produit par les glandes sébacées pour protéger et hydrater la peau. Quand elles se mettent à en produire trop ou lorsque des impuretés pénètrent dans les pores de la peau, le sébum ne peut plus s'écouler correctement.

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés pour les comédons cutanés, notamment une action antimicrobienne contre *Cutibacterium acnes*, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation, des mécanismes immunomodulateurs pour équilibrer la réponse immunitaire, la réparation de la barrière cutanée pour la renforcer et des propriétés antioxydantes pour réduire le stress oxydatif. Ces axes agissent sur les pores obstrués, l'inflammation et la prolifération bactérienne. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets étudiés pour l'acné et d'autres affections cutanées ; les deux derniers sont des peptides de synthèse destinés à compléter l'approche thérapeutique en matière de régulation du sébum et de modulation de la kératinisation. Ces peptides de synthèse sont clairement identifiés.

### **398/ Élasticité cutanée (Skin Elasticity)**

L'élasticité cutanée est la capacité de la peau à s'étirer et à reprendre sa forme initiale. Cette capacité diminue avec l'âge, les facteurs environnementaux et la dégradation des fibres de collagène et d'élastine, entraînant rides et relâchement cutané. Mécanisme d'action : Les peptides agissent sur des aspects clés en stimulant la production de matrice extracellulaire, en inhibant les enzymes dégradant les structures cutanées, en réduisant le stress oxydatif et l'inflammation, en modulant la signalisation cellulaire pour la réparation et en améliorant l'hydratation et la fonction barrière. Les peptides 11 et 12 ont été conçus spécifiquement à cet effet.

### **399/ Acrochordons (Skin tags)**

Un acrochordon (ou molluscum pendulum ) est une petite excroissance cutanée molle, attachée à la peau par un fin pédicule et sont constituées de tissu fibreux.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour les acrochordons, notamment la stimulation de la synthèse de collagène pour améliorer la structure cutanée, des actions anti-inflammatoires pour réduire l'irritation, des effets antioxydants pour lutter contre les dommages oxydatifs, l'amélioration de l'élasticité et de la fonction barrière de la peau, la régulation de la prolifération des fibroblastes pour prévenir leur apparition et le soutien de la cicatrisation après ablation. Les 10 premiers peptides sont issus d'études dermatologiques et sur le vieillissement cutané validées et applicables aux excroissances cutanées bénignes comme les acrochordons. Les peptides 11 et 12, quant à eux, sont conçus pour compléter l'action sur les axes anti-prolifératifs et régénérateur

### **400/ Apnée du sommeil (Sleep apnea)**

Ce complexe peptidique cible des axes thérapeutiques clés pour l'apnée du sommeil, notamment la perte de poids afin de réduire l'obstruction des voies respiratoires, l'amélioration de la qualité du sommeil, la protection cardiovasculaire et la modulation de la physiologie respiratoire. Les peptides 8 à 10 sont en cours de conception.

### **401/ Hernie discale (Slipped disc)**

Une hernie discale, aussi appelée glissement de disque, correspond à la rupture ou au bombement d'un disque intervertébral, entraînant une compression nerveuse, des douleurs, une inflammation, une mobilité réduite et une potentielle faiblesse musculaire. Justification mécanistique : Les peptides sont proposés pour agir sur des axes clés tels que la réparation et la régénération tissulaires, les effets anti-inflammatoires, le soulagement de la douleur, la neuroprotection, la relaxation musculaire, la défense antioxydante, la prévention de la fibrose, la modulation immunitaire, le soutien du cartilage, l'activité anti-apoptotique et la promotion de la santé rachidienne globale. Les peptides déjà utilisés sont sélectionnés en priorité à partir de sources de connaissances préétablies comme PubMed sur les peptides régénérateurs et analgésiques (par exemple, BPC-157 pour la réparation discale, TB-500 pour la modulation de l'actine lors de la cicatrisation). Pour les axes ne disposant pas de peptides validés (par exemple, la prévention spécifique de la fibrose ou le soutien du cartilage), des peptides de synthèse sont utilisés par défaut, signalés par la mention [Synthétisés]. Ces molécules intègrent des motifs tels que la proline pour la stabilité structurale, la cystéine pour l'antioxydation, ou des résidus chargés pour la modulation nerveuse. Leur intérêt réside notamment dans leur aptitude à une administration injectable ou topique, leur faible immunogénicité et leurs actions comme la mimétique des facteurs de croissance ou l'inhibition des cytokines. Sur le plan physico-chimique, elles présentent une stabilité dans la matrice extracellulaire, une masse moléculaire de 500 à 2 500 Da et une perméabilité accrue pour un ciblage spinal.

### **402/ Prolifération bactérienne de l'intestin grêle (SIBO) - Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO)**

La prolifération bactérienne de l'intestin grêle (SIBO) est un trouble caractérisé par une prolifération excessive de bactéries dans l'intestin grêle. Ce trouble se manifeste par des symptômes tels que ballonnements, douleurs abdominales, diarrhée, constipation et malabsorption des nutriments, dus à

la fermentation bactérienne et aux perturbations de la digestion. Mécanisme d'action : Les polypeptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés, notamment l'activité antimicrobienne pour éradiquer les bactéries pathogènes, la réparation de la barrière intestinale pour prévenir les fuites et l'inflammation, l'amélioration de la motilité pour optimiser le transit intestinal et l'élimination des bactéries, et des effets trophiques pour favoriser la santé intestinale et l'absorption des nutriments. Les polypeptides conçus sont signalés lorsqu'ils sont utilisés pour couvrir des axes sous-représentés, tels que la modulation du microbiome et l'inhibition des méthanogènes, afin d'assurer une prise en charge exhaustive.

#### **403/ Sevrage tabagique (Smoking Cessation)**

Les peptides ciblent des mécanismes clés du sevrage tabagique, tels que la réduction des envies de nicotine et des symptômes de manque, la modulation des circuits de récompense dopaminergiques, le soulagement de l'anxiété et de la dépression, la promotion de la réparation et de la régénération du tissu pulmonaire, la diminution de l'inflammation, l'amélioration des fonctions cognitives et de la motivation, le soutien de la santé cardiovasculaire, la prévention de la prise de poids par la régulation métabolique et l'aide au rétablissement global de la dépendance. Les peptides 9 et 10 sont conçus.

#### **404/ Ronflement (Snoring)**

Le ronflement implique des mécanismes clés tels que l'inflammation des voies aériennes supérieures, le relâchement musculaire **pendant le sommeil**, l'obstruction tissulaire liée à l'obésité, une mauvaise qualité du sommeil et des facteurs microbiens potentiels. Les cibles biologiques comprennent les voies de l'hormone de croissance pour le tonus musculaire, les centres de régulation du sommeil, les cytokines inflammatoires et les facteurs de réparation tissulaire. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes en stimulant la libération d'hormone de croissance pour améliorer le tonus des muscles pharyngés, favoriser l'endormissement et réduire les perturbations, exercer des actions anti-inflammatoires et régénératrices. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (à partir de la littérature, d'études précliniques ou cliniques telles que les articles de PubMed et PMC), couvrant ainsi l'ensemble du spectre. Leurs modes d'action incluent la stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance pour améliorer la perméabilité des voies aériennes, la promotion des ondes delta pour un sommeil plus profond et la modulation des réponses immunitaires pour atténuer l'inflammation. Considérations physico-chimiques : les peptides courts comme l'épitalon présentent une biodisponibilité élevée ; les peptides plus longs comme l'exendine-4 ont une demi-vie prolongée ; la pharmacodynamique privilégie l'administration sous-cutanée ou nasale pour des effets systémiques.

#### **405/ Spina bifida (Spina bifida)**

Le spina bifida ou **dysraphisme spinal**, anomalie congénitale de développement du système nerveux et du rachis, a des conséquences sur différents organes. Il génère des handicaps complexes et variables d'un individu à l'autre.

Les peptides ciblent des mécanismes clés du spina bifida, tels que la neuroprotection pour préserver l'intégrité de la moelle épinière, la promotion de la réparation et de la régénération neuronales, la réduction de l'inflammation, l'amélioration de la cicatrisation tissulaire, la protection antimicrobienne pour prévenir les infections associées et le soutien des fonctions osseuses et musculaires pour améliorer la mobilité.

#### **406/ Dégénérescence spinale liée à l'âge - Spinal degeneration (Age Related)**

La dégénérescence spinale liée à l'âge, également appelée discopathie dégénérative, se caractérise par une détérioration progressive des disques intervertébraux, entraînant douleurs, mobilité réduite et risque de compression nerveuse. Les principaux mécanismes impliqués sont l'inflammation, la dégradation de la matrice extracellulaire, le stress oxydatif, la diminution de la régénération et les altérations osseuses. Justification mécanistique : Les peptides proposés ciblent plusieurs axes : le BPC-157 favorise la cicatrisation et la régénération tissulaires ; la thymosine bêta-4 contribue à l'anti-inflammation et à la réparation ; le VIP retarde la dégénérescence discale via le FGF18 ; l'exendine-4 assure une neuroprotection ; l'OGP renforce la préservation osseuse ; le PTH(1-34) stimule le remodelage osseux ; l'Ac2-26 atténue l'inflammation ; le TLQP-21 module la douleur inflammatoire ; la cortistatine atténue la douleur et l'inflammation ; le Short Link N favorise la réparation discale. Le peptide 11 (conçu) cible les propriétés antioxydantes et le soutien du collagène grâce à la sélénocystéine qui assure l'équilibre redox et à des résidus non conventionnels qui contribuent à sa stabilité. Peptide conçu 12 (conçu) pour une gestion et une régénération supplémentaires de la douleur utilisant des résidus modifiés pour une biodisponibilité améliorée.

#### **407/ Amyotrophie spinale de type 3 (maladie de Kugelberg-Welander) - Spinal Muscular Atrophy Type 3 (Kugelberg Welander Disease)**

Les amyotrophies spinales (ATS) sont des maladies héréditaires dans lesquelles les cellules nerveuses qui proviennent de la moelle épinière et du tronc cérébral dégénèrent, provoquant une faiblesse et une diminution du volume des muscles d'installation progressive. Ces peptides ciblent principalement l'amyotrophie spinale de type 3 en assurant une neuroprotection des motoneurones, en favorisant la régénération et la force musculaires, en réduisant l'inflammation et le stress oxydatif, en modulant la fonction de la jonction neuromusculaire, en renforçant la signalisation des facteurs de croissance et en facilitant l'administration de thérapies géniques. Le BPC-157, la thymosine bêta-4, le VIP, l'alpha-MSH, le LL-37, le CGRP, le Selank, le Semax et le Pip6a offrent des effets régénérateurs, immunomodulateurs et neuroprotecteurs étayés par la littérature ; ces peptides [10] sont conçus comme des compléments pour la réparation axonale ciblée. Ces mécanismes sont validés par des études précliniques et cliniques, et leur faisabilité est élevée grâce à leur stabilité, leur biocompatibilité et leur potentiel d'administration systémique ou intranasale ; la biodisponibilité et le suivi de l'efficacité à long terme restent toutefois à prendre en compte.

#### **408/ Régénération de la totalité de colonne vertébrale - Spinal Regeneration (Whole Vertebrae Column)**

La régénération de la colonne vertébrale dans son ensemble vise à restaurer les tissus nerveux, osseux et mous endommagés par une blessure ou une maladie, en agissant notamment sur la repousse nerveuse, la réparation osseuse, la réduction de l'inflammation et le soutien vasculaire. Justification mécanistique : Les peptides sont sélectionnés pour leurs effets sur la neurogénération, l'ostéogenèse, l'anti-inflammation, l'angiogenèse, la réparation de la myéline et l'antioxydation. Les dix premiers sont des peptides validés en conditions réelles dans le cadre d'études sur les lésions médullaires ou la régénération osseuse ; les deux derniers complètent cette approche.

#### **409/ Lésions vertébrales (non liées à l'âge) - Spine Wear and Tear (Non Age related)**

Les lésions vertébrales non liées à l'âge désignent la dégénérescence des structures rachidiennes telles que les disques intervertébraux, les articulations facettaires, les vertèbres et les tissus environnants, due à des facteurs comme les traumatismes, les contraintes mécaniques répétitives ou la surutilisation. Elles entraînent inflammation, douleur, mobilité réduite et risque de compression nerveuse. Mécanisme d'action : Les peptides agissent en réduisant l'inflammation, en favorisant la régénération du cartilage et des disques, en procurant une analgésie, en offrant une neuroprotection contre les lésions nerveuses et en soutenant le remodelage osseux pour renforcer l'intégrité rachidienne. Des peptides déjà utilisés, comme le VIP et le PACAP, modulent les réponses immunitaires et la neurogenèse ; l'Ac2-26 et la cortistatine-14 inhibent les médiateurs pro-inflammatoires ; le TLQP-21 influence les voies de la douleur ; le MOTS-c améliore la fonction mitochondriale pour la réparation cellulaire ; l'OM-LV20 et le VD11 favorisent la récupération après une blessure ; l'A91 renforce l'immunité neuroprotectrice ; le tériparatide stimule la formation osseuse. Les peptides conçus 11 et 12 offrent des effets antioxydants et immunomodulateurs ciblés supplémentaires pour couvrir les axes du stress oxydatif et de la fibrose.

#### 410/ Spondylolisthésis (Spondylolisthesis)

Le spondylolisthésis correspond à une dégénérescence du rachis qui se manifeste par le glissement progressif d'une vertèbre sur une autre. Il provoque des douleurs lombaires et dans certaines situations des douleurs radiculaires.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le spondylolisthésis, notamment l'action anti-inflammatoire pour atténuer l'inflammation rachidienne, la régénération tissulaire pour la réparation des disques et des ligaments, la stimulation ostéogénique pour la stabilité et la fusion vertébrales, des effets analgésiques pour soulager la douleur et des mécanismes neuroprotecteurs pour préserver les nerfs. Les peptides conçus sont identifiés et utilisés en complément pour leurs propriétés antifibrotiques et régénératrices.

#### 411/ Guérison d'une entorse (Sprain healing)

La guérison d'une **entorse** nécessite une progression coordonnée à travers : (1) la résolution de l'inflammation aiguë (élimination des neutrophiles, transition des macrophages vers un phénotype M2), (2) l'initiation de l'angiogenèse (équilibre VEGF-A/Notch pour des néovaisseaux stables), (3) le recrutement des fibroblastes et le dépôt de matrice extracellulaire (signalisation TGF- $\beta$ 1-SMAD3 sans fibrose), (4) la fibrillogenèse et la réticulation du collagène (maturation médiée par la lysyl oxydase), (5) la restauration de la mécanotransduction des ténocytes/ligamentocytes (axe intégrine  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-FAK-YAP), (6) la limitation du stress oxydatif (signalisation H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dérivée de NOX4 vs dommages induits par NOX2), (7) la régénération nerveuse et la modulation de la douleur (équilibre NGF/TrkA vs p75NTR), et (8) le changement de médiateurs lipidiques en phase de résolution (des prostaglandines aux SPMs). Les résolvines). Cet ensemble de peptides est conçu pour : accélérer l'apoptose des neutrophiles via des mimétiques d'annexine A1, orienter les macrophages vers un phénotype CD206+/IL-10+ via l'agonisme de MerTK, induire une libération spatialement restreinte de VEGF-A via un dépôt clivable par MMP-9, améliorer le rapport collagène I/III des ténocytes via la navette nucléaire FAK-YAP, supprimer la NOX2 pathologique tout en préservant la NOX4, inhiber l'inflammation neurogène médiée par la substance P-NK1R, promouvoir la synthèse de SPM pro-résolutifs via l'activation de la 15-LOX et guider le dépôt aligné de collagène via la nucléation de fibrilles spécifique à l'intégrine  $\alpha$ 11 $\beta$ 1. Résidus signatures : {Dap} pour la solubilité articulaire en milieu hypoxique, {Cha} pour la résilience synoviale aux ROS, {Gaba} pour le soutien mitochondrial des ténocytes soumis à un stress métabolique et {{beta}-Ala} pour un espacement flexible des liaisons

dans les échafaudages de mécanotransduction. Tous les modèles intègrent une cyclisation résistante aux protéases ou des résidus D et satisfont à des contraintes d'unicité strictes.

#### **412/ Papillome squameux (Squamous papilloma)**

Le papillome squameux est une excroissance non cancéreuse composée de cellules squameuses qui se connectent pour former des projections en forme de doigt appelées bouillie. Ce type de croissance peut commencer à n'importe quel endroit où se trouvent normalement des cellules squameuses, comme la peau, la bouche, les amygdales, le larynx, l'œsophage et les paupières.

Les papillomes squameux sont des proliférations épithéliales bénignes principalement induites par une infection au papillomavirus humain (HPV), notamment les types 6 et 11. Les traitements ciblent le cycle de vie viral et la réponse tissulaire de l'hôte. Les principaux mécanismes d'action sont les suivants :

1. Blocage de l'entrée virale : inhibition des interactions entre la capsid L1 du HPV et les protéoglycanes à héparane sulfate (HSPG) de l'hôte afin d'inhiber l'infection initiale et sa propagation.
2. Interférence avec la réplication virale : perturbation de l'interaction protéique E1-E2 ou de la liaison E2-ADN, essentielles au maintien du génome viral.
3. Neutralisation des oncoprotéines : ciblage de l'interface E6-E6AP pour restaurer les niveaux de p53 et induire l'apoptose des cellules infectées, contrant ainsi la prolifération cellulaire.
4. « Modulation immunitaire » : Stimulation de l'immunité innée locale (agonisme des TLR) pour contrer l'échappement immunitaire induit par le HPV et éliminer la lésion.
5. « Inhibition de l'angiogenèse » : Limitation de l'apport vasculaire qui soutient la croissance épithéliale rapide du papillome.
6. « Action pro-apoptotique/kératinolytique » : Induction de la mort cellulaire programmée des kératinocytes hyperplasiques par déstabilisation mitochondriale.

#### **413/ Bégaïement (bégaiement développemental) - Stammering (Developmental Stuttering)**

Le bégaiement est de plus en plus considéré comme un trouble neurodéveloppemental du contrôle moteur de la parole, impliquant :

- Une hyperactivation des boucles cortico-striato-thalamo-corticales → excès de glutamate, stress oxydatif et surcharge mitochondriale dans les neurones moteurs de la parole.
- Une neuroinflammation chronique de bas grade (activation microgliale, signalisation NF-κB astrocytaire) perturbant l'élagage synaptique et la synchronisation de la myélinisation dans l'aire de Broca et le cortex prémoteur gauche.
- Un déséquilibre dopaminergique : signalisation D2 striatale élevée par rapport à D1, produisant des signaux de « frein » lors de l'initiation motrice.
- Une densité anormale de la matrice extracellulaire/réseau périneuronale (PNN) autour des interneurons à parvalbumine → altération de la synchronisation des oscillations gamma, nécessaire à la fluidité des signaux temporels.
- Une amplification de l'axe du stress (CRH, cortisol) aggravant les blocages de manière aiguë. Un ensemble de peptides doit donc :

1. Inhiber l'inflammasome NF-κB et NLRP3 dans la microglie (modulation immunitaire/anti-inflammatoire).
2. Éliminer les ROS, stabiliser les membranes mitochondriales et stimuler l'expression des enzymes antioxydantes dépendantes de Nrf2 (stabilité mitochondriale).
3. Orienter le tonus dopaminergique vers la facilitation des récepteurs D1 et l'atténuation des récepteurs D2 (soutien des voies métaboliques et endocriniennes).

4. Fournir des signaux pro-plastiques et anti-apoptotiques aux interneurons à décharge rapide (soutien anti-apoptotique et signalisation trophique).
5. Diminuer la densité de chondroïtine sulfate dans les PNN afin de rouvrir des fenêtres de plasticité similaires à celles de l'état juvénile (remodelage de la MEC).
6. Tamiser la libération de peptides induite par le stress aigu (activité de type antagoniste de CRH-R1) (signalisation trophique/régénératrice).

#### **414/ Raideur de la nuque (Stiff neck)**

La raideur de la nuque est due à une tension musculaire au niveau des cervicales, souvent causée par une mauvaise posture, une blessure ou le stress. Elle entraîne douleur, mobilité réduite, inflammation et spasmes. La guérison repose principalement sur le repos et la thérapie, les peptides contribuant à un soulagement plus rapide. Mécanisme d'action : les peptides ciblent l'inflammation par la suppression des cytokines, la douleur par neuromodulation, la relaxation musculaire par l'activation des voies de signalisation, la régénération par l'activation des facteurs de croissance, l'amélioration de la circulation sanguine pour la cicatrisation, le remodelage de la matrice extracellulaire pour la souplesse, la protection nerveuse et la fibrose pour prévenir la raideur. Les peptides issus de sources validées et utilisés en pratique clinique sont privilégiés, et des peptides de synthèse (signalés) sont ajoutés pour une protection nerveuse et antifibrotique complète.

#### **415/ Raideur des épaules (Stiff shoulders)**

La raideur des épaules se caractérise par une amplitude de mouvement réduite, une gêne et une tension au niveau des muscles et des articulations de l'épaule. Elle résulte généralement d'une surutilisation, d'une blessure, d'une inflammation, d'une mauvaise posture ou d'affections telles que la capsulite rétractile (épaule gelée) ou une lésion de la coiffe des rotateurs. Mécanisme d'action : Les peptides ciblent des aspects clés comme la promotion de la réparation des tendons et des muscles (par exemple, via l'angiogenèse et la synthèse de collagène), la réduction de l'inflammation (par exemple, en modulant la libération de cytokines), le soulagement de la douleur (par exemple, par neuromodulation), l'induction de la relaxation musculaire (par exemple, via les voies de signalisation des muscles lisses) et l'amélioration du flux sanguin (par exemple, par des effets vasodilatateurs). Les peptides déjà utilisés sont privilégiés, sur la base de données issues d'études musculo-squelettiques et articulaires. Des peptides de synthèse (identifiés comme tels) viennent compléter l'ensemble des peptides afin d'assurer une couverture complète de tous les axes thérapeutiques, leur faisabilité étant évaluée en fonction de propriétés physico-chimiques telles que la solubilité, la stabilité et la biodisponibilité.

#### **416/ Piqûres (Stings)**

Le terme « piqûres » désigne généralement les blessures causées par le venin d'insectes, comme les piqûres d'abeilles ou de guêpes. Ces piqûres provoquent une douleur localisée, un gonflement, une inflammation, un risque d'infection et, chez les personnes sensibles, des réactions allergiques graves, voire un choc anaphylactique. Justification mécanistique : Les peptides peuvent agir sur plusieurs axes, notamment la désensibilisation allergique par immunothérapie spécifique d'épitope, la réduction de l'inflammation par la modulation de la libération de cytokines et l'inhibition de NF- $\kappa$ B, le soulagement de la douleur en agissant sur les voies nociceptives, une action antimicrobienne pour prévenir les infections secondaires des plaies perforantes et la promotion de la réparation tissulaire. Cette sélection privilégie les peptides d'origine naturelle, comme les venins d'abeilles et de guêpes ou

les insectes. Les deux derniers peptides ont été conçus spécifiquement pour compléter l'offre en matière d'analgésie et de cicatrisation, afin d'optimiser le potentiel thérapeutique.

#### **417/ Ulcère d'estomac (Stomach ulcer)**

Pour couvrir cette pathologie, 10 peptides sont sélectionnés (5 issus de la pratique clinique, 5 conçus spécifiquement) ciblant la cicatrisation de la muqueuse, la réduction de l'inflammation, l'angiogenèse et la défense antimicrobienne contre *H. pylori*.

#### **418/ Stress - Profondément enraciné (Stress - Deep Seated)**

Ce dispositif peptidique cible la physiopathologie du stress chronique selon quatre axes interdépendants : modulation anti-inflammatoire de la neuroinflammation induite par l'IL-6 (Peptide 1), soutien trophique de la résilience neuronale dépendante du BDNF (Peptide 2), normalisation de l'axe HPA par l'antagonisme du récepteur CRH (Peptide 3) et renforcement de la rétroaction des glucocorticoïdes par la modulation du GR (Peptide 4). Cette approche intégrée agit sur l'inflammation induite par le stress, la vulnérabilité neuronale, la dérégulation de la signalisation du cortisol et les perturbations métaboliques sans interférence directe avec les neurotransmetteurs.

#### **419/ Stress, anxiété et baisse d'humeur (Stress, Anxiety and Low Mood)**

Ces peptides agissent principalement sur le stress, l'anxiété et la baisse d'humeur en exerçant des effets anxiolytiques via la modulation du GABA, en améliorant les fonctions cognitives et la neuroplasticité, en favorisant les liens sociaux et en réduisant la peur, en améliorant la qualité du sommeil, en inhibant les voies de signalisation liées au stress comme TREK-1, en protégeant contre les dommages induits par le stress, en modulant l'éveil et les réponses à la peur, en stimulant les facteurs immunitaires et neurotrophiques, en stimulant la libération d'hormone de croissance pour améliorer l'humeur et en régulant les voies orexigènes et de réponse au stress. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique et clinique, et leur biocompatibilité, leur stabilité dans des conditions physiologiques et leur potentiel d'administration nasale ou injectable sont des facteurs importants à prendre en compte ; la stabilité au pH et la biodisponibilité sont toutefois des aspects à considérer.

#### **420/ Accident vasculaire cérébral (AVC) - Stroke**

Ces peptides agissent principalement sur l'AVC en assurant une neuroprotection contre l'excitotoxicité et l'ischémie, en réduisant l'inflammation et le stress oxydatif, en favorisant l'angiogenèse et la régénération tissulaire, en améliorant la récupération fonctionnelle et la fonction motrice, en modulant les réponses immunitaires et en stimulant la neurogenèse. La nérinetide inhibe les interactions avec les récepteurs NMDA, le sovateltide active les récepteurs ETB pour la neurogenèse, le CN-105 imite l'apolipoprotéine E pour ses effets anti-inflammatoires, le BPC-157 et la thymosine bêta-4 facilitent la réparation et l'angiogenèse, le Semax et le Selank offrent des bénéfices cognitifs et anxiolytiques, le fragment C3a contribue à la récupération motrice, la vespakinine-M améliore les déficits neurologiques et l'alpha-MSH supprime les cytokines. Ces mécanismes sont étayés par la littérature préclinique et clinique, et leur stabilité, leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique et leur potentiel d'administration intraveineuse ou intranasale présentent une

grande faisabilité. Le moment de l'administration et l'association avec des thrombolytiques restent toutefois à prendre en compte.

#### **421/ Orgelet (Infection oculaire) - Stye (Eye Infection)**

Les peptides sélectionnés pour le traitement de l'orgelet ciblent plusieurs axes thérapeutiques : une action antimicrobienne pour éliminer les agents pathogènes bactériens, des effets anti-inflammatoires pour réduire le gonflement et la rougeur des paupières, la promotion de la cicatrisation et de la réparation tissulaire pour accélérer la guérison, l'immunomodulation pour renforcer les réponses immunitaires locales et des propriétés analgésiques pour soulager la douleur et l'inconfort. Ces peptides, déjà utilisés en pratique clinique, ont été validés lors d'études précliniques et cliniques pour leur efficacité contre les infections bactériennes et les affections inflammatoires, certains ayant été spécifiquement étudiés dans le contexte oculaire. Aucun peptide de synthèse n'a été nécessaire, car un nombre suffisant de peptides déjà utilisés en pratique clinique couvraient tous les axes thérapeutiques.

#### **422/ Intolérance au saccharose (Sucrose Intolerance)**

L'intolérance au saccharose, également appelée déficit congénital en sucrase-isomaltase (DCSI), est une maladie génétique caractérisée par une activité insuffisante de l'enzyme sucrase-isomaltase dans l'intestin grêle. Cette insuffisance entraîne une digestion altérée du saccharose et provoque des symptômes tels que diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements et flatulences, dus à la fermentation des sucres non digérés par les bactéries intestinales.

Justification mécanistique : Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés, notamment la régulation métabolique pour améliorer la gestion du glucose en milieu riche en sucre, des effets anti-inflammatoires et cicatrisants pour réduire l'inflammation intestinale, l'amélioration de la croissance intestinale et de l'absorption des nutriments pour compenser la maldigestion, la modulation de la sécrétion et de la motilité intestinales pour gérer les symptômes diarrhéiques, la stimulation de la production de mucus pour protéger la muqueuse et le renforcement de la barrière intestinale pour prévenir les problèmes de perméabilité. Ces peptides intègrent des mécanismes conceptuels pour un renforcement supplémentaire de la barrière et une activité antimicrobienne afin de réduire la fermentation bactérienne.

#### **423/ Adénome surrénalien (adénome surrénalien) - Suprarenal Adenoma (Adrenal Adenoma)**

L'adénome surrénalien est une tumeur bénigne issue du cortex surrénalien. Souvent asymptomatique, il peut toutefois entraîner des syndromes cliniques par hypersécrétion hormonale, tels que l'hypercorticisme (syndrome de Cushing), l'hyperaldostéronisme (syndrome de Conn) ou un excès d'androgènes. Les adénomes non fonctionnels peuvent nécessiter une surveillance afin de détecter toute croissance ou transformation maligne. Justification mécanistique : Les peptides sont sélectionnés pour cibler des aspects clés, notamment la suppression de la production hormonale aberrante, l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales, l'induction de l'apoptose ou la lyse cellulaire, le ciblage des récepteurs surexprimés et la modulation des réponses vasculaires et immunitaires. Les peptides étudiés sont issus d'études validées sur les tumeurs surrénaliennes et portent sur les mécanismes régulateurs, antiprolifératifs et cytotoxiques. Les peptides conçus sont identifiés et offrent une couverture supplémentaire pour les axes anti-angiogéniques et immunomodulateurs, garantissant ainsi un potentiel thérapeutique complet.

#### **424/ Tachycardie supraventriculaire (TSV) - Supraventricular Tachycardia (SVT)**

La tachycardie supraventriculaire (TSV) est un groupe d'arythmies cardiaques caractérisées par une fréquence cardiaque rapide prenant naissance au-dessus des ventricules, dépassant généralement 100 battements par minute. Elle est souvent causée par des circuits de réentrée impliquant le nœud AV ou les voies accessoires, une automaticité accrue au niveau des foyers auriculaires ou une activité déclenchée. Les symptômes incluent des palpitations, une gêne thoracique, des vertiges ou des syncopes, et peuvent évoluer vers une insuffisance cardiaque en cas de prolongation. Justification mécanistique : Les polypeptides sélectionnés ciblent la tachycardie supraventriculaire (TSV) en modulant les jonctions communicantes afin de réduire la dispersion du potentiel d'action et de prévenir la réentrée (par exemple, la famille AAP pour les axes nodal AV et de la voie accessoire), en stabilisant l'hémodynamique et en réduisant la pression auriculaire pour atténuer les effets de la tachycardie (peptides natriurétiques pour la stabilisation hémodynamique), en influençant le contrôle autonome pour réguler la fréquence cardiaque (VIP, NPY, substance P pour la modulation autonome), et grâce à des polypeptides conçus pour cibler l'activité déclenchée et la suppression de l'automaticité focale afin d'assurer une couverture complète ; les polypeptides conçus sont signalés comme tels et conceptualisés pour inhiber les fuites de calcium ou les canaux d'hyperpolarisation pour une faisabilité dans la prise en charge de la TSV, avec des propriétés physico-chimiques optimisées pour la stabilité et la biodisponibilité.

#### **425/ Glande sous-mandibulaire gonflée (Swollen Submaxillary Gland)**

La glande sous-mandibulaire ou submandibulaire, aussi appelée glande sous-maxillaire, est une glande salivaire de grosseur variable (7 à 10 g) située dans la loge sous-mandibulaire, sous la mandibule en para-médian.

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour la glande sous-maxillaire enflée, notamment l'action anti-inflammatoire (réduction de l'œdème et de l'inflammation), antimicrobienne (lutte contre les infections potentielles à l'origine de l'œdème), la régénération tissulaire (favorisant la cicatrisation et le remodelage du tissu glandulaire), l'immunomodulation (régulation des réponses immunitaires pour prévenir une inflammation excessive) et la modulation de la sécrétion (amélioration de la fonction salivaire et de la protection). Les peptides 1 à 10 sont des peptides validés en pratique clinique, issus de la littérature et de bases de données telles que PubMed et UniProt, tandis que les peptides 11 et 12 sont des peptides conceptuels conçus pour approfondir la protection antioxydante et les mécanismes antifibrotiques.

#### **426/ Syphilis (Syphilis)**

La syphilis est une infection sexuellement transmissible due à une bactérie : le tréponème pâle. En l'absence de traitement précoce, cette maladie devient chronique et le risque de transmission augmente. Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques contre la syphilis, notamment une activité antimicrobienne pour inhiber *Treponema pallidum*, une immunomodulation pour favoriser l'élimination du parasite par l'hôte, une action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation tissulaire et des mécanismes de régénération pour réparer les lésions liées à l'infection. Les peptides conçus sont identifiés et utilisés en complément pour des actions neuroprotectrices et antioxydantes supplémentaires dans les cas de syphilis avancée.

#### **427/ Candidose systémique (Systemic Candidiasis)**

La candidose systémique est une forme grave de mycose due à une prolifération excessive de *Candida Albicans*. Le champignon envahit alors tout l'organisme et peut toucher divers organes.

Il s'agit d'une infection disséminée à La candidose systémique est une forme grave de mycose due à une prolifération excessive de *Candida albicans*. Le champignon envahit alors tout l'organisme et peut toucher divers organes provoquant adhésion endothéliale, formation de biofilm, échappement immunitaire et lésions organiques liées à la septicémie.

Axes thérapeutiques à mettre en œuvre simultanément :

1. Rupture directe de la membrane candidicide (peptides fongicides).
2. Inhibition des adhésines de *Candida* (famille ALS, Hwp1) pour bloquer l'adhérence endothéliale et l'invasion tissulaire.
3. Dégradation de la matrice du biofilm / prévention de la morphogénèse hyphale.
4. Modulation immunitaire de l'hôte : atténuation de TLR4/NF- $\kappa$ B pour limiter l'hyperinflammation, tout en préservant la destruction dépendante des ROS.
5. Stabilisation des NET (pièges extracellulaires de neutrophiles) pour améliorer l'élimination fongique sans lésion endothéliale collatérale.
6. Protection mitochondriale des macrophages et des cellules endothéliales infectés afin de prévenir l'apoptose induite par la septicémie.
7. Contrôle du remodelage de la matrice extracellulaire (inhibition des MMP-9/-2) afin de réduire la perméabilité vasculaire et la dissémination fongique.

La conception peptidique intègre donc : (i) des échafaudages amphipathiques et cationiques actifs sur les membranes ; (ii) de courts motifs riches en composés aromatiques s'insérant dans les couches de  $\beta$ -glucane/chitine ; (iii) des fragments dérivés de PRR bloquant de manière compétitive la signalisation TLR4/MD-2 ou Dectin-1 ; (iv) des mimétiques du domaine BH4 préservant l'intégrité mitochondriale ; (v) des boucles convexes ciblant les MMP et chélatant le site actif du zinc ; (vi) des segments riches en histidine de type histatine augmentant le pH extracellulaire et inhibant la croissance hyphale. (vii) séquences « leurres » de phospho-thréonine qui occupent les protéases sécrétées par *Candida* sans clivage.

#### **428/ Lupus érythémateux systémique (LES) - Systemic Lupus Erythematosus (SLE)**

Le lupus érythémateux disséminé ou lupus systémique est une maladie auto-immune . Dans cette maladie, le système immunitaire , qui protège contre les microbes ou les substances étrangères à l'organisme, se dérègle et se retourne contre les propres cellules de l'organisme.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le LES, notamment l'immunomodulation via des peptides tolérogènes comme le P140 et l'édratide, l'action anti-inflammatoire via la signalisation de la mélanocortine et du VIP, la réparation tissulaire avec le BPC-157 et la modulation de la douleur avec la substance P. Les peptides conçus sont identifiés et associés à des mécanismes antioxydants et d'inhibition du complément.

#### **429/ Leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T – (T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia)**

Le terme « lymphoblastique » se rapporte aux cellules impliquées dans la maladie, les lymphoblastes provoquant ce que l'on nomme communément la leucémie ou le cancer du sang. A l'état normal, ces cellules participent aux défenses de l'organisme. Le terme « aiguë » signifie que la maladie s'installe rapidement. Les peptides ciblent les principaux facteurs oncogènes de la LLA-T : la voie de

signalisation NOTCH1 (peptide 1), les protéines anti-apoptotiques de la famille BCL-2 (peptide 2), les complexes transcriptionnels MYC-MAX (peptide 3) et l'activation de la voie PI3K (peptide 4). Cette approche multiaxiale perturbe la prolifération, les voies de survie et la reprogrammation métabolique, tout en contrant les mécanismes d'échappement à l'apoptose spécifiques à la pathogenèse de la LLA-T.

#### **430/ Tachycardie (Tachycardia)**

Les peptides ciblent des mécanismes clés de la tachycardie, tels que la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique, la promotion de la vasodilatation, la modulation du système nerveux autonome, la réduction de l'inflammation, la cardioprotection et des effets directs sur le rythme et la fréquence cardiaques.

#### **431/ Télangiectasie (varicosités) - Telangiectasia (Spider Veins)**

La télangiectasie, communément appelée varicosités, se caractérise par la dilatation de petits vaisseaux sanguins proches de la surface de la peau. Ce phénomène est souvent dû à des facteurs génétiques, à l'exposition solaire, à des changements hormonaux ou à des affections telles que la rosacée et la télangiectasie hémorragique héréditaire, se traduisant par l'apparition de motifs rouges ou violacés en forme de toile d'araignée. Le mécanisme d'action repose sur des peptides qui stabilisent l'intégrité vasculaire, réduisent l'inflammation, favorisent l'action antioxydante, stimulent la synthèse de collagène, modulent l'angiogenèse et contribuent à la réparation cutanée afin de diminuer la dilatation des vaisseaux et d'améliorer l'aspect de la peau. Les peptides utilisés sont spécifiquement conçus pour compléter l'action thérapeutique, notamment en renforçant la fonction barrière et en soulageant les démangeaisons.

#### **432/ Troubles de l'articulation temporo-mandibulaire (Temporomandibular Joint Disorder)**

Les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire (TADAM) constituent une affection complexe caractérisée par un dysfonctionnement de l'articulation de la mâchoire, des muscles environnants et des structures associées. Ces troubles se manifestent souvent par des douleurs, une limitation des mouvements, des craquements articulaires, une inflammation, une dégradation du cartilage, un stress oxydatif, un remodelage osseux anormal, des anomalies du métabolisme mitochondrial et énergétique, une dysrégulation immunitaire, des interactions neuro-immunes et une possible influence du microbiote intestinal sur les voies de la douleur. Le mécanisme d'action des polypeptides proposés repose sur le ciblage de ces axes thérapeutiques par la modulation des cytokines inflammatoires, l'amélioration de la réparation et de la régénération tissulaires, la réduction du stress oxydatif via les voies antioxydantes, l'amélioration de la fonction mitochondriale pour le métabolisme énergétique, le soulagement des mécanismes de la douleur centralisée et périphérique, la régulation des signaux de remodelage osseux et cartilagineux, l'équilibrage des réponses immunitaires (notamment la polarisation des macrophages et l'activité des chimiokines) et la modulation de la douleur liée au microbiote. La stabilité physico-chimique, la biodisponibilité et la faisabilité d'une administration intra-articulaire ou systémique sont également prises en compte. Les polypeptides réellement utilisés sont privilégiés en fonction de leurs applications établies dans les troubles articulaires ou des affections similaires, complétés par des polypeptides conçus (signalés comme tels) afin de garantir une couverture complète de tous les aspects.



(diminuant les lésions inflammatoires) et la régulation hormonale (modulant la sécrétion d'hormones thyroïdiennes pour rétablir l'équilibre). Les peptides 1 à 10 sont des peptides validés en pratique clinique, issus de la littérature et de bases de données telles que PubMed et UniProt, tandis que les peptides 11 et 12 sont des peptides conceptuels conçus pour approfondir la protection antioxydante et les mécanismes anti-fibrotiques.

### **437/ Nodules thyroïdiens (Thyroid nodules)**

Les peptides sélectionnés pour les nodules thyroïdiens ciblent plusieurs axes thérapeutiques, notamment l'induction de l'apoptose et de la nécrose des cellules potentiellement malignes, l'inhibition de l'angiogenèse pour limiter la croissance des nodules, l'immunomodulation pour renforcer l'immunité antitumorale, des effets anti-inflammatoires et cytoprotecteurs pour réduire l'inflammation associée aux nodules, la régulation hormonale pour équilibrer la fonction thyroïdienne et le ciblage de récepteurs spécifiques pour inhiber la croissance. Ces peptides, déjà utilisés en pratique clinique, ont démontré leur efficacité dans le traitement du cancer, y compris des affections thyroïdiennes, lors d'études précliniques et cliniques. Aucun peptide de synthèse n'a été nécessaire, les options thérapeutiques existantes couvrant l'ensemble des axes.

### **438/ Pied d'athlète (mycose du pied) - Tinea Pedis (Foot Fungus)**

Mécanisme d'action (peptides utilisés en pratique clinique) : Le pied d'athlète est causé par des dermatophytes (par exemple, *Trichophyton rubrum*). Son traitement nécessite l'élimination du pathogène, le soutien du système immunitaire et la restauration de la barrière cutanée. Ces 10 peptides antimicrobiens (PAM) utilisés en pratique clinique offrent une couverture complète :

- Ciblage du pathogène : lyse/blocage de la pénétration : les hélices amphipathiques cationiques perturbent les membranes fongiques (peptides 1, 3, 5, 6, 8 et 9).
- Interaction avec le microbiome : la large sélectivité antifongique contre les dermatophytes restaure le microbiome cutané (tous).
- Modulation immunitaire : renforcement de l'immunité innée par l'induction de chimiokines et le recrutement de neutrophiles (peptides 2 et 10).
- Fonction barrière/intégrité de la muqueuse : l'éradication du champignon favorise la réparation épithéliale (tous).
- Action anti-inflammatoire : réduction de l'inflammation induite par le pathogène (peptides 1 et 7).

Validé dans la littérature pour son activité antifongique contre *Trichophyton* spp. ; aucun peptide conçu spécifiquement n'est nécessaire.

### **439/ Acouphènes (Tinnitus)**

Un acouphène est une sonnerie, un bourdonnement ou un autre son qui ne provient pas d'une source externe mais de l'oreille interne.

Les acouphènes impliquent des mécanismes clés tels que l'hyperactivité neuronale auditive, la lésion des cellules ciliées cochléaires, le stress oxydatif, l'inflammation de l'oreille interne, l'excitotoxicité via les voies NMDA, une perfusion vasculaire altérée et des perturbations du traitement auditif central. Les cibles biologiques comprennent la voie de signalisation JNK pour l'inhibition de la mort cellulaire, les récepteurs VIP pour la modulation de l'excitabilité, le système apeline/APJ pour la médiation du stress oxydatif, les protecteurs mitochondriaux et les voies des facteurs de croissance pour la régénération. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes par neuroprotection, effets anti-apoptotiques, actions anti-inflammatoires, soutien antioxydant et promotion de la réparation du tissu

auditif. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (à partir de modèles précliniques, de la littérature ou de sources cliniques telles que les articles de PMC sur la perte auditive et les acouphènes), couvrant l'ensemble de la pathologie sans conception conceptuelle. Leurs modes d'action incluent l'inhibition de JNK pour prévenir la perte de cellules ciliées, la modulation des récepteurs VIP pour soulager les symptômes, une corrélation négative avec la gravité pour l'apeline et la stabilisation mitochondriale pour atténuer les dommages induits par le bruit. Considérations physicochimiques : la plupart sont linéaires avec amidation pour prolonger la demi-vie ; les peptides d'acides aminés D comme le brimapitide augmentent la résistance ; la pharmacodynamique favorise l'administration intratympanique ou systémique pour cibler l'oreille interne.

#### **440/ Abscès dentaire (Tooth abscess)**

Un abcès dentaire est une infection bactérienne localisée entraînant une accumulation de pus, des douleurs et des lésions tissulaires. Axes thérapeutiques clés : 1) Activité antimicrobienne (évaluée par LL-37 [études cliniques], l'histatine 5 [données de littérature], P-113 [études précliniques] et hBD-3 [données de littérature]) ; 2) Anti-inflammatoire (évaluée par KPV [études précliniques], BPC-157 [données de littérature] et VIP [études cliniques]) ; 3) Soulagement de la douleur (évalué par VIP [études cliniques] et KPV [études précliniques]) ; 4) Régénération tissulaire (évaluée par BPC-157 [données de littérature], la thymosine  $\beta$ -4 [études précliniques], GHK [données de littérature] et SVVYGLR [études précliniques]). 5) Angiogenèse (évaluée par la thymosine  $\beta$ -4 [préclinique] et le SVVYGLR [préclinique] en conditions réelles) ; 6) Modulation immunitaire (évaluée par le LL-37 [clinique] et le hBD-3 [littérature] en conditions réelles) ; 7) Perturbation du biofilm (évaluée par le LL-37 [clinique] et l'histatine 5 [littérature] en conditions réelles) ; 8) Réduction du stress oxydatif (évaluée par le GHK [littérature] en conditions réelles) ; 9) Régénération osseuse (évaluée par le BPC-157 [littérature] en conditions réelles) ; 10) Protection des muqueuses (évaluée par le VIP [clinique] en conditions réelles). Cet ensemble garantit une couverture complète grâce à l'utilisation de peptides validés. Les critères pris en compte incluent la stabilité après administration orale, une faible immunogénicité et une action ciblée avec une demi-vie courte.

#### **441/ Régénération dentaire (Tooth Regeneration)**

Cet ensemble de peptides cible des axes thérapeutiques clés pour la régénération dentaire, notamment la reminéralisation de l'émail, la réparation de la dentine et de la pulpe, la régénération parodontale et osseuse, la différenciation des cellules souches, la formation de la matrice extracellulaire et la minéralisation. Tous les peptides proposés sont des exemples concrets tirés de la littérature scientifique.

#### **442/ Traitement endodontique (dentition) – Tooth root canal (dentition)**

Le traitement endodontique vise à traiter des mécanismes tels que l'infection bactérienne de la pulpe, l'inflammation et la pulpite, la douleur liée à l'atteinte nerveuse, la nécrose tissulaire et la régénération altérée de la pulpe dentaire ou de l'os périapical. Les cibles biologiques comprennent les membranes bactériennes pour une action antimicrobienne, les cytokines inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$ , le recrutement de cellules souches pour la revascularisation pulpaire et les protéines de la matrice pour la réparation de la dentine. Les peptides proposés ciblent ces mécanismes par la perturbation membranaire, la suppression des cytokines, la prolifération et la différenciation des cellules souches et la formation d'échafaudages pour l'ingénierie tissulaire. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (études précliniques, littérature ou données cliniques, notamment

articles et revues du PMC), couvrant ainsi l'ensemble de la pathologie. Leurs modes d'action incluent l'élimination des pathogènes endodontiques, la promotion de la différenciation des odontoblastes, la formation d'hydrogels pour le coiffage pulpaire et l'accélération de la cicatrisation post-opératoire. Considérations physico-chimiques : les peptides amphipathiques cationiques comme le LL-37 améliorent la pénétration membranaire. Les formes auto-assemblables comme RADA16 forment des échafaudages stables ; les formes amidées améliorent la demi-vie ; la pharmacodynamique favorise les gels topiques, les solutions d'irrigation ou les injections intradiscales pour des effets localisés.

#### **443/ Caries radiculaires (Tooth Root Decay)**

Les axes thérapeutiques des caries radiculaires comprennent une activité antimicrobienne contre les bactéries cariogènes, des effets anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation gingivale, la régénération tissulaire et la reminéralisation de la dentine et du cément, la modulation de la douleur pour soulager l'inconfort, la destruction du biofilm, la modulation du système immunitaire et la protection antioxydante. Les peptides proposés ciblent ces axes en lysant directement les membranes bactériennes, en inhibant les cytokines pro-inflammatoires, en favorisant la synthèse de collagène et la prolifération cellulaire, en se liant aux récepteurs opioïdes pour l'analgésie, en interférant avec l'adhésion bactérienne, en renforçant les mécanismes de défense de l'hôte et en neutralisant le stress oxydatif dans le milieu buccal.

#### **444/ Onychomycose dystrophique totale (ODT) - Total Dystrophic Onychomycosis (TDO)**

Les dystrophies unguéales sont des modifications de la texture ou de la composition de l'ongle. La plupart des dystrophies unguéales sont dues à une infection fongique (onychomycose). Les autres cas sont dus à un traumatisme, incluant les troubles mécaniques ; les anomalies congénitales ; les troubles inflammatoires, incluant le psoriasis, la dermatite atopique et le lichen plan ; les tumeurs bénignes ; et occasionnellement le cancer.

Les peptides proposés ciblent des axes thérapeutiques clés dans l'onychomycose dystrophique totale (ODT), notamment l'activité antifongique, les effets anti-inflammatoires, l'immunomodulation, la réparation tissulaire, la destruction du biofilm et les propriétés antioxydantes. Les dix premiers peptides sont des exemples concrets validés dans la littérature, tandis que les peptides 11 et 12 sont conçus pour renforcer l'activité antioxydante et anti-biofilm.

#### **445/ Syndrome de Gilles de La Tourette (Tourette's Syndrome)**

Le syndrome de Gilles de La Tourette (SGT) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des tics moteurs et vocaux, souvent associés à une dérégulation des systèmes dopaminergiques, opioïdes, GABAergiques, glutamatergiques et autres systèmes de neurotransmetteurs au sein des ganglions de la base et des circuits corticaux. Les axes thérapeutiques comprennent la modulation de la signalisation opioïde pour réduire les troubles moteurs, l'amélioration de la régulation du stress via les voies oxytocinergiques et vasopressinergiques, l'influence sur les interactions des neuropeptides striataux pour le contrôle moteur, la neuroprotection et les effets anti-inflammatoires, ainsi que l'équilibrage de la neurotransmission excitatrice. Des peptides comme l'ocytocine, l'arginine vasopressine, les enképhalines, la bêta-endorphine, la dynorphine A, la substance P, le neuropeptide Y et le VIP sont impliqués dans ces systèmes, notamment par la liaison à des récepteurs pour réguler la libération de neurotransmetteurs et l'excitabilité neuronale. La faisabilité est étayée par leurs rôles biologiques établis et les données précliniques et cliniques ; les considérations physico-chimiques incluent la stabilité dans des conditions physiologiques, certains peptides nécessitant une amidation

pour être actifs. Le peptide conçu complète la couverture de l'axe glutamatergique et présente une solubilité élevée et un faible potentiel de toxicité. (Peptide conçu à cet effet : Peptide 10)

#### **446/ Traumatisme (émotionnel, chronique) - Trauma (Emotional, Chronic)**

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le traumatisme émotionnel chronique, notamment la modulation des réponses au stress via l'axe HPA, l'amélioration de l'extinction de la peur, la réduction des symptômes d'anxiété et de dépression, la neuroprotection contre les dommages induits par le stress, des actions anti-inflammatoires dans le cerveau, la promotion de la neurogenèse pour la récupération et l'amélioration de la résilience émotionnelle. Les 10 premiers peptides sont issus de la pratique clinique et leur efficacité est validée par des études sur le TSPT et les troubles liés au stress. Les peptides 11 et 12, conçus spécifiquement pour les axes anti-inflammatoires et antioxydants, sont quant à eux destinés à compléter l'action thérapeutique.

#### **447/ Trichiasis oculaire (Trichiasis)**

Le trichiasis humain est dû à la pousse de cils mal orientés, provoquant une irritation de la cornée, une inflammation et des infections secondaires potentielles. Les principaux axes thérapeutiques consistent à favoriser la régénération de l'épithélium cornéen et la cicatrisation, à exercer une action antimicrobienne pour prévenir les complications bactériennes et à soulager l'inflammation afin de réduire la douleur et l'œdème. Les peptides sélectionnés, utilisés en pratique clinique, couvrent ces axes : la thymosine bêta-4, le peptide germinal et le BPC-157 pour la régénération et la cicatrisation ; Esc(1-21), LL-37, hBD-2, la magainine 2 et la cécropine A pour l'activité antimicrobienne ; le VIP et l'alpha-MSH pour l'anti-inflammation.

#### **448/ Cancer du sein triple négatif (CSTN) - Triple-Negative Breast Cancer (TNBC)**

Axes thérapeutiques pertinents pour le CSTN (cancer du sein agressif, à récepteurs hormonaux négatifs, avec un taux élevé de rechute, une vulnérabilité BRCA/PARP, un stroma immunologiquement froid, et une transition épithélio-mésenchymateuse/un état de cellules souches) :

- Modulation de l'angiogenèse (inhibition du VEGF/intégrine) : Peptide 1 (déjà utilisé en pratique clinique).
- Action anti-inflammatoire : Peptide 2 (déjà utilisé en pratique clinique).
- Remodelage de la matrice extracellulaire/limitation de la fibrose : Peptide 3 (déjà utilisé en pratique clinique).
- Modulation immunitaire : Peptides 4 et 5 (déjà utilisés en pratique clinique).
- Effet pro-apoptotique/anti-prolifératif : Peptide 6 (en développement).
- Inhibition de la réponse aux dommages à l'ADN (PARP/BRCA) : Peptide 7 (en développement).
- Soutien métabolique et endocrinien (PI3K/AKT) : Peptide 8 (en développement).
- Modulation de la sénescence (effet sénolytique) : Peptide 9 (en développement). Induction du stress oxydatif : Peptide 10 (conçu).

Peptides d'intérêt (1 à 5) issus d'études validées contre le cancer du sein (blocage des intégrines, analogues de la MSH, peptides de cuivre, immunostimulants thymiques) ; peptides de synthèse (6 à 10) mimétiques de BH3/PARP, amphipathiques avec modifications post-traductionnelles (PTM) ciblant les vulnérabilités spécifiques du cancer du sein triple négatif (TNBC) ( $\geq 50$  % de différence de séquence, structures diverses : hélice/coude, pas de séquences répétées  $> 2$ ,  $> 60$  % de polarité). Couverture complète du TNBC : apoptose/réparation de l'ADN pour l'élimination tumorale,

remodelage immunitaire/de la matrice extracellulaire du stroma, métabolisme/espèces réactives de l'oxygène (ROS) pour le maintien des propriétés des cellules souches/la prévention des rechutes.

#### **449/ Tuberculose (TB) – Tuberculosis(TB)**

La tuberculose, causée par *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), implique des interactions complexes entre l'hôte et le pathogène selon de multiples axes : (1) survie intracellulaire dans les macrophages par inhibition de la maturation phagolysosomale ; (2) formation de biofilms et de granulomes protégeant les bactéries ; (3) échappement immunitaire par régulation négative de l'expression de MHC-II/HLA-DR et suppression des réponses Th1/IFN- $\gamma$  ; (4) induction de la nécrose des cellules hôtes plutôt que de l'apoptose pour favoriser la dissémination ; (5) adaptation redox et résistance au stress oxydatif/nitrosatif dans les noyaux hypoxiques des granulomes ; (6) modulation de l'autophagie et de l'activation de l'inflammasome (par exemple, suppression de NLRP3) ; (7) lésions membranaires et accès au cytosol médiés par ESX-1 ; (8) reprogrammation métabolique des macrophages hôtes vers l'accumulation de lipides (formation de cellules spumeuses). Ce complexe peptidique est conçu pour contrer ces mécanismes par :

- Perturbation directe de la membrane mycobactérienne (hélices amphipathiques cationiques ciblant l'enveloppe riche en acide mycolique)
- Inhibition de la dimérisation ESAT-6/CFP-10 (système de sécrétion ESX-1)
- Restauration de l'acidification phagolysosomale (amplificateurs du recrutement de la V-ATPase)
- Peptides stabilisateurs du transactivateur HLA-DR (CIITA)
- Structures agonistes de l'inflammasome NLRP3
- Induction sélective de l'apoptose mitochondriale via des mimétiques de BAX
- Amélioration du flux autophagique via des stabilisateurs de l'interface Beclin-1/LC3
- Inversion du phénotype spumeux via l'antagonisme de PPAR $\gamma$  et l'agonisme de LXR $\alpha$
- Ciblage de l'hypoxie grâce à des pro-motifs clivables par la nitroreductase
- Mimétiques catalytiques antioxydants (par exemple, SOD/peroxyrédoxine) imitateurs)

#### **450/ Diabète de type 1 (Type 1 Diabetes)**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules bêta du pancréas, productrices d'insuline. Il en résulte une carence absolue en insuline, une hyperglycémie et des complications à long terme telles que la neuropathie et la néphropathie. Justification mécanistique : Les peptides ciblent différents axes thérapeutiques, notamment l'immunomodulation pour supprimer les réponses auto-immunes, la protection et la régénération des cellules bêta afin de préserver ou de restaurer la production d'insuline, des actions mimétiques de l'insuline pour améliorer l'absorption du glucose, la modulation du glucagon pour prévenir l'hyperglucagonémie et des effets anti-inflammatoires pour atténuer l'inflammation pancréatique. Les peptides utilisés en pratique clinique proviennent d'études validées sur PubMed. Des peptides de synthèse (identifiés comme tels) ont été ajoutés pour une couverture exhaustive, en tenant compte de leur solubilité, de leur demi-vie et de la faisabilité de leur administration ciblée.

#### **451/ Diabète de type 2 (Type 2 Diabetes)**

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique caractérisée par une insulino-résistance des tissus périphériques, une sécrétion d'insuline altérée par les cellules bêta du pancréas et une hyperglycémie. Il est souvent associé à l'obésité, à des complications cardiovasculaires et à d'autres comorbidités. Justification mécanistique : Les peptides ciblent des axes thérapeutiques clés du

diabète de type 2, notamment l'agonisme du récepteur du GLP-1 pour stimuler la sécrétion d'insuline glucose-dépendante, inhiber la libération de glucagon, ralentir la vidange gastrique et favoriser la satiété ; l'agonisme de l'amyline pour réguler les excursions glycémiques postprandiales et l'appétit ; les mimétiques de l'insuline pour faciliter directement l'absorption du glucose et inhiber sa production hépatique ; et des peptides conçus spécifiquement pour agir sur d'autres axes, tels que l'agonisme du récepteur du GIP, la protection des cellules bêta, la réduction de l'inflammation et la modulation du microbiote intestinal, pour une prise en charge globale. Les peptides conçus spécifiquement sont signalés.

#### **452/ Colite ulcéreuse (CU) - [Ulcerative Colitis \(UC\)](#)**

La colite ulcéreuse est une inflammation chronique de la muqueuse du gros intestin qui peut entraîner la formation d'ulcères dans la muqueuse intestinale.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la colite ulcéreuse, notamment l'action anti-inflammatoire, l'immunomodulation, la cicatrisation muqueuse, l'activité antimicrobienne, le renforcement de la barrière cutanée et le contrôle des symptômes. Les peptides déjà utilisés en pratique clinique sont privilégiés, les peptides de synthèse (peptides 11 et 12) venant compléter l'offre pour une couverture thérapeutique optimale. Les justifications scientifiques reposent sur des modes d'action validés par la littérature, une faisabilité confirmée par l'expérience clinique ou une conception conceptuelle respectant des propriétés physico-chimiques telles que la stabilité et la biodisponibilité.

#### **453/ Vessie hypoactive (VH/Hypoactivité du détrusor) - [Underactive Bladder \(UAB / Detrusor Underactivity\)](#)**

Le **détrusor** est la couche de muscle lisse située dans la paroi de la vessie. Lorsqu'il est détendu (la plupart du temps sauf en cas d'hypoactivité), il permet le remplissage passif de la vessie par l'urine en provenance des reins. Quand la vessie atteint un certain volume de remplissage, le muscle détrusor se contracte (et les sphincters se relâchent), ce qui permet le vidage de la vessie à travers l'urètre (miction). Dans le cas contraire on dit que la vessie est « paresseuse ».

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la VH, notamment l'amélioration de la contractilité du muscle détrusor par l'activation des récepteurs de la tachykinine et de la bombésine, la modulation des réflexes mictionnels et de la sensibilité somatique via la signalisation PACAP, et la promotion de la réparation tissulaire tout en réduisant l'inflammation grâce à des peptides gastroprotecteurs et anti-inflammatoires. Cette approche globale prend en charge la vidange vésicale incomplète, les causes neurogènes et les complications associées. Les peptides conçus sont identifiés et fournissent des pistes de réflexion pour des mécanismes régénérateurs et antifibrotiques complémentaires.

#### **454/ Incontinence urinaire ([Urinary Incontinence](#))**

L'incontinence urinaire, qu'elle soit d'effort, par impériosité (vessie hyperactive) ou mixte, implique des mécanismes tels que la faiblesse des muscles du plancher pelvien, un dysfonctionnement du sphincter, une hyperactivité du détrusor, l'inflammation, le stress oxydatif, une altération de la fonction mitochondriale dans les tissus vésicaux et des déséquilibres hormonaux affectant le contrôle autonome. Les cibles biologiques comprennent les membranes mitochondriales pour la restauration énergétique, les récepteurs du GLP-1 pour la régulation vésicale, les régulateurs polypeptidiques pour la réparation spécifique des organes et les voies inflammatoires. Les peptides proposés agissent sur

ces mécanismes par la stabilisation mitochondriale, l'activation des récepteurs pour réduire l'impériosité et la rétention urinaire, la biorégulation tissulaire spécifique et des actions anti-inflammatoires. Les 10 peptides ont tous été validés en conditions réelles (essais cliniques, modèles précliniques ou publications scientifiques telles que les articles de PMC et les résumés d'ICS), couvrant ainsi l'ensemble de la pathologie. Leur mode d'action comprend l'amélioration de la contractilité du détrusor, la réduction des dommages induits par les ROS, la modulation des fonctions autonomes et l'amélioration des paramètres urinaires chez les patients non diabétiques. Sur le plan physico-chimique : la plupart sont linéaires et présentent une amidation pour une meilleure stabilité ; les analogues du GLP-1 à libération prolongée subissent des modifications telles que la conjugaison d'acides gras pour une demi-vie accrue ; leur pharmacodynamique permet une administration sous-cutanée ou intravésicale pour des effets ciblés.

#### **455/ Calculs urinaires (Urinary stones)**

Les calculs se forment dans les voies urinaires (reins, uretères et vessie) et peuvent provoquer des douleurs, des saignements, une infection ou une obstruction du flux urinaire.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour les calculs urinaires, notamment l'inhibition de la croissance cristalline pour prévenir leur formation, la réduction des taux d'oxalate à titre préventif, des actions anti-inflammatoires pour soulager la douleur, une protection antimicrobienne contre les infections, la réparation tissulaire en cas de lésions rénales, la régulation métabolique pour diminuer les risques et des effets antioxydants. Les 10 premiers peptides sont issus de la pratique clinique et leur efficacité a été validée par des études sur la lithiase urinaire, tandis que les peptides 11 et 12 ont été conçus pour compléter l'action sur les axes antioxydants et régénérateurs, comme indiqué précédemment.

#### **456/ Infection urinaire (IU) - Urinary Tract Infection (UTI)**

Les infections urinaires (IU) impliquent des mécanismes clés tels que l'adhésion et l'invasion bactériennes (principalement par *Escherichia coli*), la formation de biofilms sur les cathéters ou la muqueuse, l'inflammation via des cytokines comme l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , le stress oxydatif, la douleur liée à la cystite et une altération de la réparation tissulaire au niveau de la vessie, de l'urètre ou des reins. Les cibles biologiques comprennent les parois/membranes cellulaires bactériennes, les voies immunitaires innées et les facteurs de croissance régénératifs. Les peptides proposés agissent sur ces mécanismes par une activité antimicrobienne directe, une immunomodulation visant à réduire l'inflammation excessive et une promotion de la cicatrisation muqueuse. Les 10 peptides sont validés en conditions réelles (données cliniques, précliniques ou issues de la littérature scientifique, notamment des articles de PMC, Nature et PubMed), couvrant l'ensemble de la pathologie sans approche conceptuelle. Leurs modes d'action incluent l'induction d'une perméabilité membranaire favorisant la bactériolyse, la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires et le renforcement de l'intégrité de la barrière épithéliale. Considérations physicochimiques : la plupart sont cationiques avec des structures hélicoïdales ou en feuillets bêta pour la sélectivité ; les liaisons disulfure ou l'amidation améliorent la stabilité ; la pharmacodynamique favorise l'instillation intravésicale, l'injection systémique ou les revêtements de cathéters pour une thérapie ciblée des infections urinaires.

#### **457/ Fibromes utérins (Uterine Fibroids)**

Le fibrome utérin, également appelé myome, léiomyome, ou myome utérin est une tumeur bénigne localisée au niveau de l'utérus.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour les fibromes utérins, notamment la régulation hormonale pour freiner la croissance induite par les œstrogènes, l'action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation des lésions, la modulation de la douleur pour soulager les symptômes, l'action anti-angiogénique pour limiter la vascularisation, l'immunomodulation pour supprimer les réponses auto-immunes et la réparation tissulaire pour favoriser la cicatrisation. Les peptides conçus sont identifiés et fournissent des informations complémentaires sur les mécanismes antioxydants et antifibrotiques.

#### **458/ Prolapsus utérin (Uterine Prolapse)**

Le prolapsus utérin correspond à la descente de l'utérus dans ou au-delà du vagin, due à un affaiblissement des structures de soutien pelviennes. Ce dernier est souvent causé par des lésions musculaires, la dégradation de la matrice extracellulaire, des changements hormonaux, le stress oxydatif, l'apoptose, une défaillance biomécanique et une vascularisation insuffisante. Les polypeptides proposés agissent sur ces mécanismes grâce à des exemples concrets, en démontrant leurs propriétés de réparation tissulaire, d'angiogenèse, d'effets antioxydants, d'inhibition de l'apoptose et de renforcement musculaire. Deux polypeptides de synthèse (identifiés comme tels) sont également proposés pour la modulation des œstrogènes et la réduction du stress oxydatif. Leur mode d'action repose sur la liaison aux récepteurs, la modulation enzymatique et la protection cellulaire, afin de restaurer l'intégrité pelvienne.

#### **459/ Atrophie vaginale (syndrome génito-urinaire de la ménopause, GSM) - Vaginal Atrophy (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM)**

Le GSM, anciennement connu sous le nom d'atrophie vulvo-vaginale, vaginite atrophique ou atrophie urogénitale, est un terme qui décrit le spectre des changements causés par le manque d'œstrogènes pendant la ménopause.

Les peptides ont été sélectionnés pour cibler les principaux axes thérapeutiques de l'atrophie vaginale, notamment la réparation tissulaire, la modulation hormonale, les effets anti-inflammatoires, la synthèse de collagène et le soutien vasculaire. Ce programme offre une couverture complète, en privilégiant les peptides ayant fait leurs preuves en pratique clinique. Les peptides 8 à 10 sont actuellement disponibles.

#### **460/ Virus varicelle-zona (VZV) - Varicella Zoster Virus (VZV)**

Le virus varicelle-zona (VZV) est un herpèsvirus humain responsable de la primo-infection (varicelle) et de la réactivation (zona). Il est caractérisé par la réplication virale, la latence dans les ganglions sensoriels, l'échappement immunitaire, l'inflammation et les douleurs neuropathiques.

Justification mécanistique : Les polypeptides ciblent différents axes, notamment l'inhibition de la réplication virale, le renforcement de l'immunité innée, la stimulation de l'immunité adaptative, la réduction de l'inflammation, la suppression de la latence, la modulation de la douleur et le blocage de l'entrée virale. Ils agissent par exemple en perturbant l'enveloppe virale, en stimulant la réponse des lymphocytes T et en modulant les cytokines. Leur faisabilité repose sur des études antivirales et immunomodulatrices, et leurs séquences courtes assurent stabilité et pénétration. Les polypeptides conçus (indiqués ci-dessous) sont conceptuels et comportent des résidus non standard pour une spécificité accrue.

#### **461/ Varices (Varicose Veins)**

Varices (insuffisance veineuse chronique associée à une inflammation et une dégradation de la matrice extracellulaire)

La conception peptidique cible plusieurs aspects physiopathologiques des varices : une action anti-inflammatoire pour supprimer l'inflammation vasculaire induite par les cytokines, une modulation du remodelage de la matrice extracellulaire via l'inhibition des MMP inspirée par l'hydroxyproline pour la stabilisation du collagène, un soutien anti-apoptotique grâce à la protection de la membrane cellulaire stabilisée par des ponts disulfure, et une signalisation trophique mimant les motifs RGD pour favoriser la réparation endothéliale. Les peptides exploitent la phosphorylation (S-ph) pour interrompre la voie inflammatoire, la méthylation de la lysine pour la stabilité de liaison et l'hydroxyproline pour l'interaction avec la matrice sans modifications terminales.

#### **462/ Verrues vulgaires (Verruca Vulgaris)**

Les verrues vulgaires (verrues communes) sont des proliférations cutanées bénignes causées par différents types de HPV (par exemple, 1, 2, 4, 27, 57). Elles se caractérisent par une hyperkératose, une acanthose et une papillomatose. Le traitement repose sur une approche multimodale :

1. « Réactivation de la surveillance immunitaire » : les verrues persistent en raison d'un échappement immunitaire local. L'activation des récepteurs Toll-like (TLR) ou la stimulation de la libération de défensines sont essentielles pour déclencher le rejet par l'hôte.
2. « Déstabilisation des jonctions kératolytiques/desmosomales » : déstabilisation des jonctions intercellulaires (desmosomes) au sein de la masse hyperkératosique afin de favoriser l'exfoliation et la pénétration du médicament.
3. « Blocage de la réplication virale » : inhibition de l'interaction E1-E2 du HPV pour stopper le maintien du génome viral dans la couche basale.
4. « Anti-angiogenèse » : Ciblage des capillaires dilatés (vaisseaux thrombosés) qui alimentent le noyau de la verrue.
5. « Induction pro-apoptotique » : Déclenchement de l'apoptose dans les kératinocytes infectés protégés par les protéines anti-apoptotiques virales (E6/E7).
6. « Neutralisation de la capsid virale » : Imitation des protéoglycanes de surface cellulaire pour intercepter les particules virales et prévenir l'autoinoculation. (Voir aussi N°458/)

#### **463/ Vitiligo (Vitiligo)**

La personne touchée par le vitiligo voit apparaître sur sa peau des zones dépigmentées de couleur blanc-ivoire.

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour le vitiligo, notamment la stimulation des mélanocytes pour favoriser la repigmentation, l'immunomodulation pour freiner la destruction auto-immune des mélanocytes, l'action anti-inflammatoire pour réduire l'inflammation cutanée, l'action antioxydante pour lutter contre le stress oxydatif, la réparation tissulaire pour restaurer l'intégrité de la peau et la modulation de la douleur pour soulager les symptômes. Les peptides conçus sont identifiés et proposent des pistes de recherche pour des mécanismes antifibrotiques et neuroprotecteurs supplémentaires.

#### **464/ Dermatite vulvaire (Vulvar Dermatitis)**

Dermatite de contact : Cela se produit lorsque la **vulve** entre en contact avec des irritants ou des allergènes, tels que des savons, des détergents ou des produits d'hygiène personnelle.

Ces peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour la dermatite vulvaire : protection antimicrobienne pour prévenir les infections, action anti-inflammatoire pour réduire l'irritation et les démangeaisons, renforcement de la barrière cutanée pour une meilleure hydratation, stimulation de la régénération tissulaire pour la cicatrisation, immunomodulation pour équilibrer les réponses immunitaires et action antioxydante pour atténuer le stress oxydatif. Les dix premiers peptides sont issus d'études cliniques validées sur la dermatite et la peau, et leur efficacité est applicable aux affections vulvaires. Les peptides 11 et 12, conçus spécifiquement pour cette indication, visent à compléter l'action sur les axes antioxydant et régénérateur.

#### **465/ Verrues (Warts)**

Les verrues sont des lésions épithéliales bénignes hyperprolifératives causées par le papillomavirus humain (HPV), principalement les types 2 et 4 (verrues vulgaires), 1, 2, 4, 27 et 57 (verrues plantaires) et 6/11 (verrues génitales). Les principaux mécanismes physiopathologiques sont les suivants : (1) entrée virale et persistance intracellulaire via la dégradation de p53/Rb induite par les oncoprotéines E6/E7 ; (2) échappement immunitaire par la régulation négative de la signalisation MHC-I et IFN ; (3) prolifération dérégulée des kératinocytes et altération de leur différenciation ; (4) immunosuppression locale via le recrutement des lymphocytes T régulateurs et la surexpression d'IL-10 ; (5) stimulation de l'angiogenèse via la régulation positive du VEGF ; et (6) résistance à l'apoptose via la stabilisation de Bcl-2 et l'inhibition des caspases. Notre cadre de conception peptidique cible six axes mécanistiques : (i) la perturbation de l'interaction protéine-protéine E6-p53, (ii) l'agonisme des TLR7/8 pour restaurer la détection innée, (iii) la signalisation mimétique de l'IFN- $\gamma$  via la potentialisation de JAK-STAT, (iv) le mimétisme pro-apoptotique de BH3 pour contrer la survie médiée par E6, (v) l'antagonisme angiostatique du VEGFR2 et (vi) le renforcement de la barrière épidermique via le mimétisme de la filaggrine et la stabilisation des jonctions serrées. La sélection de la structure de base s'appuie sur : (a) des motifs agrafés en hélice  $\alpha$  pour l'inhibition des interactions protéine-protéine intracellulaires ; (b) des épingles à cheveux  $\beta$  cycliques contraintes pour l'agonisme/antagonisme des récepteurs ; (c) des séquences D-énantiomères pour la résistance aux protéases dans les niches extracellulaires ; (d) des peptides lipidés de type antimicrobien pour la perturbation membranaire des enveloppes virales. et e) des séquences de pénétration cellulaire modifiées en N-terminal pour l'administration aux kératinocytes. Toutes les conceptions intègrent des modifications post-traductionnelles stratégiques (par exemple, N-méthylation pour la stabilité, farnésylation pour l'ancrage membranaire, phosphorylation pour la mimétique de la signalisation) et des modifications terminales (acétylation/amidation/PEGylation) adaptées à la localisation subcellulaire et aux exigences de demi-vie. (Voir aussi N°455/)

#### **466/ Perte de poids (Weight loss)**

Les peptides ciblent plusieurs axes thérapeutiques pour favoriser la perte de poids, notamment la suppression de l'appétit pour réduire l'apport alimentaire, l'amélioration de la satiété pour prolonger la sensation de satiété, l'augmentation de la dépense énergétique pour brûler plus de calories, la stimulation de la lipolyse pour décomposer les graisses, la régulation métabolique pour améliorer la sensibilité à l'insuline et des actions anti-inflammatoires pour lutter contre l'inflammation liée à l'obésité. Les 10 premiers peptides sont issus de la pratique clinique et leur efficacité a été validée par des études sur la perte de poids et l'obésité. Les peptides 11 et 12, conçus spécifiquement pour la perte de poids, visent à compléter l'action des peptides antioxydants et régénérateurs.

## **467/ Gestion du poids (prise de poids) - Weight Management (Increase)**

Cette approche repose sur des stratégies visant à augmenter le poids corporel, notamment en cas d'insuffisance pondérale, de cachexie liée à des maladies chroniques comme le cancer, ou de fonte musculaire caractérisée par une perte de poids involontaire due à des déséquilibres métaboliques, une inflammation, une diminution de l'appétit ou une augmentation du catabolisme. Mécanisme d'action : les polypeptides ciblent des axes clés tels que la stimulation de l'appétit via la signalisation orexigène, la promotion de l'anabolisme par les voies des facteurs de croissance, les effets anti-cataboliques par l'inhibition de la dégradation musculaire, les actions anti-inflammatoires pour réduire la fonte musculaire induite par les cytokines, la régulation métabolique pour améliorer le bilan énergétique et l'utilisation des nutriments, la modulation du microbiote intestinal pour une meilleure absorption, le contrôle neuroendocrinien des centres de la faim et l'équilibre hormonal (par exemple, ghréline/leptine). Cette approche globale favorise la prise de poids en prenant en compte tous les aspects physiopathologiques. Les polypeptides conçus sont signalés lorsqu'ils sont utilisés comme compléments conceptuels pour une couverture optimale.

*Retrouver l'auteur sur son site : [www.jpdv51.fr](http://www.jpdv51.fr)*